

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİSİ BİLİM DALI**

**HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURA HASTALARININ
BÖBREK VE CİLT DOKULARINDA
YARDIMCI T HÜCRE YANITININ ANALİZİ**

Dr. Bora GÜLHAN

**ÇOCUK NEFROLOJİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2013**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİSİ BİLİM DALI

HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURA HASTALARININ
BÖBREK VE CİLT DOKULARINDA
YARDIMCI T HÜCRE YANITININ ANALİZİ

Dr. Bora GÜLHAN

ÇOCUK NEFROLOJİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Seza ÖZEN

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın başlatılmasında büyük katkıları olan, yan dal eğitimim sırasında çok şey öğrendiğim değerli tez danışmanım Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi & Romatolojisi Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Seza Özen'e, yan dal eğitimim sırasında desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve eğitimime çok büyük katkıları olan başta Çocuk Nefrolojisi & Romatolojisi Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nesrin Beşbaş olmak üzere, Prof. Dr. Rezan Topaloğlu'na, Prof. Dr. Ali Düzova'ya, Doç. Dr. Fatih Özaltın'a, Doç. Dr. Yelda Bilginer'e, biyopsi preparatlarını değerlendiren, çalışmanın sürdürülmesinde ve sonuçların değerlendirmesinde çok büyük emeği olan, kendisinden mikroskop başında çok şey öğrendiğim, Çocuk Patolojisi Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Diclehan Orhan'a, biyopsi preparatlarının hazırlanmasında görev alan teknisyenler Orhan Taşhan'a, Pınar Bektaş'a, Melek Çoğuplugil'e ve sekreter Nuran İnceoğlu'na, çalışmanın istatistiksel değerlendirmelerini yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Erdem Karabulut'a, yan dal eğitimim sırasında desteklerini her zaman yanımda hissettiğim eşim Uzm. Dr. Belgin Gülhan'a, her iki anneme ve babama, kardeşim Dr. Merve B. Ercan'a ve yaşama sevincimiz oğlum Ege Kerem Gülhan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi (proje no: 011 D10 101 006) tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Gülhan, B., Henoch-Schönlein Purpura Hastalarının Böbrek ve Cilt Dokularında Yardımcı T Hücre Yanıtının Analizi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi, Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013. Henoch-Schönlein purpura (HSP) veya İgA vaskülitü ülkemizde en sık görülen çocukluk çağı vaskülitidir. Hastalığın temel bulgusu; trombositopeninin eşlik etmediği, genellikle alt ekstremitelerde olan, purpura veya peteşi niteliğindeki döküntüdür. Bununla birlikte eklem tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu veya böbrek tutulumu görülebilir. Hastalığın seyri boyunca %30-60 hastada böbrek tutulumu görülür. Son senelerde HSP/İgA vaskülitinde yardımcı T hücrelerinin rolüne ilişkin sorular gündeme gelmektedir. Bu çalışmada HSP/İgA vaskülitü nefritinde ve hastaların deri biyopsilerinde T hücre alt gruplarının salgıladıkları sitokinlerin ve transkripsiyon faktörlerinin (FOXP3) klinik ve histopatolojik parametreler ile ilişkisi ve hastalık patogenezindeki yerleri araştırılmıştır. Çalışmaya böbrek biyopsisi ile HSP/İgA vaskülitü nefriti tanısı alan 22 hasta ve kontrol grubu olarak Wilms tümörü nedeni ile nefrektomi yapılan 20 hastanın tümör dışı böbrek dokuları dahil edildi. Bu dokulara İFN-gamma, İL-4, İL-17 ve FOXP3 boyamaları yapıldı. İmmünohistokimyasal boyaların yaygınlık ve şiddet skorları kullanılarak glomerül ve tübül alanları ayrı ayrı değerlendirildi. HSP/İgA vaskülitü nefriti hastalarının dokularında İFN-gamma, İL-4, İL-17 glomerül ve tübül boyanma skorları kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulundu. İFN-gamma glomerül ve tübül skoru ile biyopsi sırasındaki sabah ilk idrar protein/kreatinin oranı arasında ilişki saptandı. İnterlökin-17 glomerül skoru ile biyopsi sırasındaki serum albumin düzeyi arasında ters yönde, biyopsi sırasındaki kalitatif proteinüri miktarı arasında ise doğrusal bir ilişki bulundu. Ayrıca İL-17 glomerül skoru ile kresent yüzdesi arasında ilişki saptandı. HSP/İgA vaskülitü nefriti ile kontrol grubu arasında μm^2 'ye düşen glomerüller ve tübüller FOXP3⁺ hücre sayısında anlamlı düzeye ulaşan fark yoktu. İnterstisyel bölgede μm^2 'ye düşen FOXP3⁺ hücre sayısı HSP/İgA vaskülitü nefritinde kontrol grubuna göre fazlaydı. FOXP3 ekspresyonu ile klinik parametreler arasında ilişki saptanamadı. Çalışmada HSP ön tanısı ile cilt biyopsisi yapılan hastalar ve çeşitli nedenlerle cilt biyopsisi

yapılan ve patolojik bulgu saptanmayan kontrol hastaları karşılaştırıldı. İnterferon-gamma, İL-4 ve İL-17 ekspresyonunun lezyonlu alanda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu bulundu. Lezyon alanında ve kontrol grubunda FOXP3 ekspresyonu farklı değildi. Sonuçlarımız HSP/İgA vaskülitini patogenezinde tüm yardımcı T hücre alt tiplerinin aktif olarak görev aldığını göstermektedir. Proteinüri ve kresent ile olan ilişkileri özellikle Th17 hücresinin böbrek hastalığının gidişinde etkin olduğunu düşündürmektedir. Bu süreçlerin ve bu sistemde yer alan hücrelerin daha iyi anlaşılması ileride tedavide hedef olarak kullanılma potansiyellerini gündeme getirecektir.

Anahtar Kelimeler: Henoch-Schönlein purpura, böbrek tutulumu, cilt tutulumu, yardımcı T hücreler

Destekleyen Kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi (proje no: 011 D10 101 006)

ABSTRACT

Gülhan, B., Analysis of T Helper Response on Kidney and Skin Biopsies of Patients with Henoch-Schönlein Purpura, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatric Nephrology, Ankara, 2013. Henoch-Schönlein purpura (HSP) or IgA vasculitis is the most common childhood vasculitis in our country. The cardinal feature of the disease is a purpuric rash predominantly on lower extremities. Joint, gastrointestinal tract and renal involvement may also be observed. During the course of the disease, renal involvement may be observed in 30-60% of patients. In recent years, the role T cells in pathogenesis of HSP/IgA vasculitis has become a focus for research. In this study, the role of cytokines and transcription factors (FOXP3) of T helper cells in disease pathogenesis and their relations with clinical and histopathological parameters were investigated. Twenty-two patients diagnosed as HSP/IgA vasculitis with renal biopsy and non-tumoral renal tissues of nephrectomy materials of 20 patients diagnosed as Wilms tumor (control group) were included in the study. Immunohistochemical IFN-gamma, IL-4, IL-17 and FOXP3 expressions were investigated. Dispersion and intensity scores of immunohistochemical stainings were evaluated in the glomerular and tubulointerstitial areas. Renal biopsy specimens of HSP/IgA vasculitis patients had higher IFN-gamma, IL-4, IL-17 glomerular and tubular scores when compared to the control group which was statistically significant. Interferon-gamma glomerular and tubule scores were positively correlated with protein/creatinine ratio of early morning urine specimen at the time of kidney biopsy. Interleukin-17 glomerular scores correlated negatively with serum albumin levels and positively with qualitative proteinuria at the time of kidney biopsy. Furthermore, IL-17 glomerular scores were positively correlated with the percentage of crescents. There was no difference of the amount of glomerular and tubular FOXP3⁺ cells between HSP/IgA vasculitis and the control groups. Henoch-Schönlein purpura/IgA vasculitis group had more FOXP3⁺ cells on interstitial area when compared to the control group. There was no correlation of FOXP3 expression with any clinical parameter. Skin biopsies of patients with preliminary diagnosis of HSP and non-pathological skin biopsies of the control group were the second part of the study. In the specimens

obtained from the area with a lesion, IFN-gamma, IL-4 and IL-17 expressions were statistically higher when compared to normal skin which was statistically significant. FOXP3 expressions were not statistically different. Our results showed that all T helper subtypes play role in pathogenesis of HSP/IgA vasculitis. Relations of Th17 cells with proteinuria and crescent indicates its role in renal prognosis of the patients. Better understanding of the role of these cells and processes may bring forward their potentials of being therapeutic targets.

Key Words: Henoch-Schönlein purpura, renal involvement, skin involvement, helper T cells

Supported by Hacettepe University Scientific Research Unit (project number: 011 D10 101 006)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLULAR	xiv
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Bağışıklık Sisteminin Yapısı	2
2.2. Glomerülonefrit Gelişiminde Th1 ve Th2 Yolaklarının Rolü	5
2.2.1. Th1/Th2 Yolaklarının İnsan Glomerülonefrit Gelişimindeki Rolü	6
2.3. Th17 Hücreleri	8
2.3.1. Th17 Hücrelerinin Farklılaşması ve Fonksiyonu	8
2.3.2. Deneysel Nefrit Modellerinde Th17 Hücreleri	11
2.3.3. İnsan Renal İnflamasyonunda Th17 Hücreleri	13
2.4. Düzenleyici Yardımcı CD4 ⁺ T Hücreler (Treg)	15
2.5. Henoch-Schönlein Purpura	19
2.5.1. Giriş	19
2.5.2. Epidemiyoloji	19
2.5.3. Tanısal Kriterler	19
2.5.4. Klinik Bulgular	20
2.5.5. Laboratuvar Bulguları	22
2.5.6. Henoch-Schönlein Nefriti	23
2.5.7. Oxford Sınıflaması	25
2.5.8. Henoch-Schönlein Nefriti Patogenezi	27
2.5.9. Henoch-Schönlein Purpura Tedavisi	35
HASTALAR VE YÖNTEM	42
3.1. Hastalar	42
3.2. Histopatoloji	43

3.2.1. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	43
3.2.2. İmmünohistokimyasal Boyamaların Değerlendirilmesi	46
3.3. İstatistiksel Analizler	47
3.4. Etik Kurul Onayı	47
BULGULAR	48
4.1. Henoch-Schönlein Nefriti Hastaları	48
4.1.1. Demografik ve Klinik Veriler	48
4.1.2. Henoch-Schönlein Nefriti Hastalarının Laboratuvar Verileri	49
4.1.3. Tedavi ve Prognoz	50
4.1.4. Histopatolojik Bulgular	50
4.1.5. İmmünohistokimyasal İFN-gamma Ekspresyonu	51
4.1.6. İmmünohistokimyasal İL-4 Ekspresyonu	55
4.1.7. İmmünohistokimyasal İL-17 Ekspresyonu	59
4.1.8. İmmünohistokimyasal FOXP3 Ekspresyonu	62
4.1.9. Kresentik Henoch-Schönlein Nefriti Hastalarının Klinik ve Histopatolojik Özellikleri	66
4.2. Henoch-Schönlein Purpura Cilt Tutulumu Olan Hastalar	67
4.2.1. Demografik ve Klinik Veriler	67
4.2.2. Histopatolojik Bulgular	68
TARTIŞMA	75
SONUÇLAR	89
KAYNAKLAR	92
EKLER	
EK 1. Henoch-Schönlein nefriti hastalarının histopatolojik sonuçları.	
EK 2. Henoch-Schönlein purpura cilt tutulumu olan hastaların histopatolojik sonuçları.	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEi	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ACR	American College of Rheumatology
ANCA	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
ARB	Anjiyotensin reseptör blokörü
aTreg	“Adaptive” Treg
AZA	Azatioprin
C1GalT1	“Core” 1 β 1,3 galaktozil transferaz
CpG	“Cytosine-phosphate-Guanine”
CRP	C-reaktif protein
DAB	3,3-Diaminobenzidine
ECP	Eozinofil katyonik protein
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FOXP3	“Winged-helix forkhead” (forkhead box=Fox)
GalNAc	N-asetilgalaktozamin
GIS	Gastrointestinal sistem
GN	Glomerülonefrit
HSP	Henoch-Schönlein purpura
ISKDC	“International Study of Kidney Disease in Children”
İFN-gamma	İnterferon- γ
İgA	İmmünglobulin A
İgAN	İmmünglobulin A nefropatisi
İgE	İmmünglobulin E
İgG	İmmünglobulin G
İgM	İmmünglobulin M
İL	İnterlökin
KDIGO	“Kidney Disease: Improving Global Outcome”
LN	Lupus nefriti
MASP	MBL-ilişkili serin proteaz
MASP-1	MBL-ilişkili serin proteaz-1
MBL	Mannoz bağlayıcı lektin

MEFV	“Mediterranean fever” geni
MMF	Mikofenolat mofetil
MPO	Myeloperoksidaz
NAP1r	Nefrit ilişkili plazmin reseptörü
NeuNAc	N-asetilnöraminik asit
NK	Doğal öldürücü hücre
nTreg	“Naturally occurring Treg”
PD	Plazma değişimi
PR3	Proteinaz-3
PTX3	Pentraksin 3
SLE	Sistemik lupus eritematozus
TFH	“Follicular T helper cell”
TGF- β	“Transforming growth factor- β ”
Th	Yardımcı CD4 ⁺ T hücreleri
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- α
Treg	Düzenleyici T hücreleri
TWEAK	“Tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis”
α -SMA	α -düz kas aktini

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	T hücre alt grupları.	9
2.2.	Th17'nin aracılık ettiği böbrek hasarı.	12
2.3.	Th17 hücrelerinin sitokinleri, transkripsiyon faktörleri, salgıladıkları sitokinler ve fonksiyonları.	14
2.4.	İmmünglobulin A1'in O-glikozilasyonu.	29
2.5.	Henoch-Schönlein nefriti hastalarının saptanması ve izlemi.	37
4.1.	Kresent içermeyen bir glomerülde İFN-gamma ile pozitif boyanan hücreler.	51
4.2.	Glomerülde epitelyal kresent bölgesinde belirgin İFN-gamma boyanması.	52
4.3.	Tübüler epitelde yaygın İFN-gamma absorpsiyon boyanması.	52
4.4.	İnterstisyel inflamatuvar hücre odağında İFN-gamma pozitifliği.	53
4.5.	a) İFN-gamma pozitifliği gösteren kontrol hastalarında glomerüllerde CD3 ile negatif boyanma. b) İFN-gamma ile kontrol hastalarında glomerüllerde negatif boyanma, tübüllerde absorpsiyon boyanması.	54
4.6.	24 saatlik idrarda protein atılımı ile İFN-gamma tübül skoru arasındaki ilişki.	55
4.7.	Glomerülde İL-4 pozitifliği gösteren hücreler.	56
4.8.	İnterstisyel iltihap hücrelerinde İL-4 pozitifliği.	56
4.9.	Tübüler epitelyum hücrelerinde absorpsiyon ile uyumlu İL-4 boyanması.	57
4.10.	Kontrol böbrekte İL-4 ile tübüler ve glomerüler hücrelerde pozitif boyanma.	58
4.11.	Kontrol böbrekte İL-4 pozitifliği gösteren inflamatuvar hücreler.	58
4.12.	Biyopsilerdeki İL-4 glomerül skorunun (a) kresent yüzdesi ile (b) kalitatif proteinüri ile ilişkisi.	59
4.13.	Glomerüler hücrelerinde İL-17 pozitifliği.	60

4.14.	Tübüllerde yaygın olarak absorbsiyon görünümünde sitoplazmik boyanma.	60
4.15.	Glomerül içi hücrelerde ve tübül epitel hücrelerinde İL-17 ile pozitif boyanma gösteren kontrol grubu biyopsisi.	61
4.16.	Biyopsilerdeki kresent yüzdesi ile İL-17 glomerül skoru arasındaki ilişki.	62
4.17.	FOXP3 pozitif interstisyel inflamatuvar hücreler.	63
4.18.	Glomerülde tek bir hücrede görülen nükleer FOXP3 pozitifliği.	64
4.19.	Tübüllerde yaygın absorbsiyon boyanması şeklinde sitoplazmik FOXP3 pozitifliği.	64
4.20.	İnterstisyel inflamatuvar hücrelerde FOXP3 ile nükleer boyanma.	65
4.21.	Perivasküler lenfositlerde pozitif İFN-gamma boyanması.	68
4.22.	Damar duvarı ve çevresindeki lenfositlerde İFN-gamma pozitifliği.	69
4.23.	Kontrol cilt biyopsisinde İFN-gamma ile boyanma gösteren inflamatuvar hücre saptanmadı.	69
4.24.	Perivasküler lenfositlerde sitoplazmik/membranöz İL-4 boyanması.	70
4.25.	İL-4 pozitif inflamatuvar hücre bulundurmayan kontrol cilt biyopsisi.	71
4.26.	Küçük damar çevresi inflamatuvar hücrelerde İL-17 pozitifliği.	72
4.27.	Kontrol cilt biyopsisinde İL-17 ile seyrek hücrede boyanma.	72
4.28.	FOXP3 pozitifliği gösteren perivasküler inflamatuvar hücreler.	73
4.29.	Deri ekleri çevresinde FOXP3 pozitifliği gösteren inflamatuvar hücrelerin bulunduğu kontrol cilt biyopsisi.	74

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Yardımcı T hücre alt gruplarının özellikleri.	5
2.2. Henoch-Schönlein nefriti için kullanılan “International Study of Kidney Disease in Children” sınıflaması.	24
2.3. Oxford sınıflaması.	26
2.4. Henoch-Schönlein purpuralı hastalarda böbrek biyopsisi endikasyonları.	37
3.1. Henoch-Schönlein nefriti tanısı alan ISKDC sınıflamasına göre dağılımı.	42
3.2. FOXP3, IFN-gamma, İL-4 ve İL-17 immünohistokimyasal boyamalarda kullanılan primer antikorların özellikleri.	45
4.1. Henoch-Schönlein nefriti hastalarında organ tutulumları.	49
4.2. Henoch-Schönlein nefriti hastalarının biyopsi anındaki klinik durumları.	50
4.3. Henoch-Schönlein nefritli hastaların Oxford sınıflama sonuçları.	50
4.4. İFN-gamma boyamasının hasta ve kontrol gruplarındaki karşılaştırması.	53
4.5. İL-4 boyanmasının hasta ve kontrol gruplarındaki karşılaştırılması.	57
4.6. İL-17 boyanmasının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.	61
4.7. FOXP3 boyanmasının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.	65
4.8. Tüm boyamaların hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması.	67

GİRİŞ

Henoch-Schönlein purpura (HSP) deri, gastrointestinal sistem (GİS), eklem ve böbrekler başta olmak üzere birçok organı etkileyebilen sistemik bir küçük damar vaskülitidir. İlk kez 1801'de Heberden tarafından tanımlanan bu hastalıktaki deri döküntüsü ve artrit arasındaki ilk ilişki 1837'de Johann Schönlein tarafından bildirilmiştir. Eduard Henoch ise 1874'te bu hastalıkta görülen gastrointestinal tutulumu ve 1899'da renal tutulumu bildirmiştir. Hastalığın seyri boyunca %30-60 hastada böbrek tutulumu görülür. Henoch-Schönlein purpura'ya bağlı glomerülonefritin (GN) bulguları çok değişkenlik gösterebilir. Hastaların %91'inde renal komplikasyonlar ilk 6 haftada ve %97'sinde ilk 6 ayda görülür. Bir immün-kompleks hastalığı olan Henoch-Schönlein nefritinin tüm patojenik mekanizmaları ayrıntıları ile aydınlatılamamıştır. Ancak damar duvarlarında ve glomerüler mezanjial alanlarda İgA depolanmasının gösterilmesi bu hastalığın temelinde immün sistemdeki disregülasyonlar olduğunu düşündürmektedir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda az galaktozillenmiş İgA1 içeren immün komplekslerin, kompleman sisteminin, lenfosit ve makrofajların hastalık gelişimindeki rolleri araştırılmıştır (1). Ancak hücre aracılıklı immünitinin temel hücresi olan T lenfositlerin alt grubu olan yardımcı CD4⁺ T hücrelerinin (Th) hastalık patogenezindeki rolünü anlamaya yönelik yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Yardımcı T hücreler ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar Th17 ve Treg gibi yeni alt hücre gruplarının keşfi ile sonuçlanmıştır. Bu hücrelerin GN gelişimindeki rolünü araştıran çalışmalar mevcuttur (2). Bu çalışmalar birbirinden farklı sonuçlara sahiptir ve bu çalışmalara yakından bakıldığında tüm Th alt gruplarını doku düzeyinde inceleyen bir çalışmanın eksikliği hissedilmektedir. Yardımcı T hücrelerinin hastalık gelişimindeki rolünün aydınlatılması gelecekteki tedavilerin şekillenmesinde ve hastaların prognozunun belirlenmesinde önemli bir rol oynayabilir.

Çalışmamızın temel amacı Henoch-Schönlein nefritinde ve HSP'li hastaların deri biyopsilerinde T hücre alt gruplarının (Th1, Th2, Th17, Treg) salgıladıkları sitokinlerin ve transkripsiyon faktörlerinin (FOXP3) özelliklerinin belirlenmesidir. İkincil amaç ise bu sitokinlerin ve FOXP3'ün klinik ve histopatolojik parametreler ile ilişkilerinin belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Bağışıklık Sisteminin Yapısı

Bağışıklık sisteminin en bilinen ve en temel fizyolojik görevi enfeksiyon etkenlerine karşı vücudu korumaktır. Ancak daha genel tanımı ile bağışıklık sistemi; enfeksiyon etkenlerinin yanı sıra protein ve polisakkarit gibi yabancı maddelere karşı gelişen reaksiyonlar bütünüdür. Bu reaksiyonlar hem fizyolojik hem de patolojik sonuçlara yol açabilir (3).

Bağışıklık sistemi temel olarak doğal ("innate") bağışıklık sistemi ve kazanılmış bağışıklık sistemi olarak iki kısımda incelenir. Doğal bağışıklık sistemi enfeksiyon öncesinde var olan ve enfeksiyon etkenleri vücuda girer girmez harekete geçen hücresel ve biyokimyasal savunma mekanizmalarıdır. Bu mekanizmaların temel bileşenleri; epitel ve epitelyal yüzeylerde yer alan antimikrobiyal maddeler gibi fiziksel ve kimyasal bariyerler, fagositik hücreler (nötrofil, makrofaj), doğal öldürücü hücreler, kompleman sistemi ve doğal bağışıklık sisteminin hücreleri arasında iletişimi sağlayan sitokinlerdir. Doğal bağışıklık sistemi, vücudu enfeksiyöz etkenlerden koruyan ilk ve filogenetik olarak en eski savunma mekanizmasıdır (3).

Vücudun savunma sistemleri içinde doğal bağışıklık sisteminden farklı bir diğer savunma sistemi de kazanılmış bağışıklık sistemidir. Bu sistem, enfeksiyonlara uygun olarak geliştiği için adaptif bağışıklık sistemi olarak da adlandırılır. Bu sistemin temel özelliği belirli molekülleri "hatırlaması" ve bu moleküllere maruziyetin devam etmesi durumunda daha güçlü bir şekilde yanıt vermesidir. Kazanılmış bağışıklık sisteminin temel bileşenleri lenfositler ve onların ürünleridir. Hem doğal hem de kazanılmış immün sistem iç içe geçmiş ve birbirleri ile iletişim halinde olan sistemlerdir. Doğal bağışıklık sistemi vücuda giren enfeksiyon etkenlerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadır. Ancak birçok patojenik mikroorganizma bu sisteme karşı dirençlidir. Ve bu mikroorganizmalar kazanılmış bağışıklık sisteminin mekanizmaları ile yok edilir. Doğal bağışıklık sistemi ile kazanılmış bağışıklık sistemi arasında iki temel bağlantı noktası vardır. Bunlardan birincisi; enfeksiyon etkenlerine karşı gelişen doğal bağışıklık sisteminin kazanılmış bağışıklık sistemi aktivasyonu sonucu gelişen yanıtların yapısını etkilemesi ve kazanılmış bağışıklık sistemini uyarmasıdır. Diğer bağlantı noktası ise kazanılmış

bağışıklık sisteminin enfeksiyon etkenleri ile mücadelesinde doğal bağışıklık sisteminin bir çok mekanizmasını kullanmasıdır. Örneğin kazanılmış bağışıklık sisteminin temel hücresi olan, antijene özgün T lenfositler doğal bağışıklık sisteminin hücrelerinden olan fagositleri aktive eder. Benzer şekilde B lenfosit aktivasyonu sonucu oluşan antikorlar hem fagositozu hem de kompleman sistemini aktive eder (3).

Tarihsel süreçte immünologlar kazanılmış immüniteyi, humoral immünite ve hücre aracılıklı immünite olarak ikiye ayırarak incelemişlerdir. Humoral immünitede; kan ve mukozal sekresyonda yer alan ve antikor adı verilen moleküller rol alır.

Kazanılmış immüntenin diğer alt tipi de hücre aracılıklı immünitedir. Hücre aracılıklı immünite T lenfosit aracılığı ile hareket eder. Bu immüntenin temel görevlerinden biri intrasellüler mikroorganizmalarla mücadeledir. Virüsler ve bazı bakteriler, fagositlerin ve bazı konak hücrelerin içinde çoğalır ve bu sayede kanda dolaşan antikorların etkilerinden korunurlar. Bu mikroorganizmalarla mücadele temel olarak hücre aracılıklı immüntenin görevidir (4).

Hücre aracılıklı immüntenin temel hücreleri T lenfositlerdir. Bu hücreler lenfoid organlarda “naive” hücrelerin olgunlaşması sonucu oluşur. “Naive” T hücreler kandan lenfoid organlara ve daha sonra da bir lenfoid organdan diğerine hareket eder. Bu hücreler etkin hale gelmeden mikroorganizmaları etkisiz hale getiremezler (4).

Etkinleştirilmiş T hücreler enfeksiyon veya inflamasyonun olduğu bölgelere hareket ederler. T hücre aktivasyonunda görev alan koreseptör (CD4 ve CD8) varlığına göre bu hücreler CD4⁺ ve CD8⁺ hücreler olmak üzere iki kısımda incelenebilir. CD4⁺ T hücreleri makrofajları aktive ederek fagosite edilmiş mikroorganizmaları öldürmelerini ve B hücrelerin antikor salgılayan hücrelere dönüşmesini sağlar. CD8⁺ (sitolitik) T hücreler enfekte edilmiş hücreleri ve tümör hücrelerinin yok edilmesinden sorumludur (5).

Yardımcı CD4⁺ T hücreleri de salgıladıkları sitokinlere göre ayrı işlevlere sahip olan alt tiplere ayrılmıştır. Şu ana kadar en iyi tanımlanmış T hücre alt tiplerinden ikisi; Th1 ve Th2 olsa da son yıllarda Th17 ve Treg (düzenleyici T hücre) alt tipleri de tanımlanmıştır. Th1’in salgıladığı en önemli sitokin; interferon- γ (IFN-

gamma) iken Th2 hücrelerinin salgıladığı en önemli sitokinler; interlekin (İL)-4 ve İL-5'tir (5).

Th1 ve Th2 hücreleri “naive” CD4⁺ T lenfositlerden gelişir. Farklılaşma şekli immün yanıtların erken dönemindeki sitokin uyarıları ile belirlenir. Örneğin “naive” T hücrelerinin İL-12 ile uyarılması sonucu Th1 hücreleri oluşur. “Naive” T hücrelerin reseptörlerine İL-12'nin bağlanması STAT-4 adı verilen transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna yol açar ve hücre Th1 olarak farklılaşır. Bir diğer önemli sitokin olan İFN-gamma da İL-12 üretimini artırarak Th1 tipi hücrelerin gelişmesine yol açar. Th1 yolağı makrofaj ve doğal öldürücü hücrelerin (NK) aktivasyonunu sağlar, hücre içi parazitlerle mücadele eder ve aynı zamanda gecikmiş tip hipersensitiviteden sorumludur. Th1 hücreleri opsonizasyona ve fagositoza aracılık eden B hücrelerinin antikor üretimine yardım eder. Th1 hücrelerinin bir diğer görevi de hücre içi patojenlerle (Örn. *Listeria monocytogenes*, *Leishmania major* gibi) mücadele etmektir. Th1 hücreleri İFN-gamma dışında, İL-2, tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi sitokinleri de üretir (5).

“Naive” T hücrelerinin İL-4 ile uyarılması sonucu Th2 tipi hücreler oluşur. “Naive” T hücrelerin İL-4 ile uyarılması STAT-6 ve GATA-3 adı verilen transkripsiyon faktörlerini aktive eder ve Th2 tipi hücreler gelişir. Th2 yolağı helmintik ve nematod etkenlerle mücadelede [immünglobulin E (İgE) antikorları] ve alerjik yanıtların oluşturulmasında rol oynar (4).

Bu iki ayrı hücre yolağı sahip oldukları kemokin reseptörleri ile de birbirinden ayrılırlar. Kemokinler tanım olarak lökositlerin kandan dokuya hareketini sağlayan geniş sitokin ailesine verilen isimdir. Th1 hücrelerinde yüksek oranda CXCR3 bulunurken, Th2 hücrelerinde CCR3 ve CCR4 daha fazla oranda bulunur (6, 7) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Yardımcı T hücre alt gruplarının özellikleri.

	Th1	Th2
Uyarıcı sitokinler	İL-12, İFN-gamma, İL-18, İL-27, PRR sinyali	İL-4
Transkripsiyon faktörleri	STAT-4, STAT-1, T-bet, NFκB	STAT-6, GATA-3
Üretilen sitokinler	İFN-gamma, İL-2, TNF, lenfotoksin-α	İL-4, İL-5, İL-13 (farelerde İL-10)
Kemokin reseptör ekspresyonu	CXCR3, CCR5, CCR1	CCR3, CCR4, CCR8
Antikor izotipleri	İnsan: İgG1, İgG3, İgG2 Fare: İgG2a, İgG3, İgG2b	İnsan: İgG4, İgE Fare: İgG1, İgE
İmmünolojik yanıt	Hücre aracılıklı immünite, makrofaj aktivasyonu, antikor aracılıklı hücre sel toksisite	Eozinofil aktivasyonu, allerji

CD4⁺ Th hücrelerinin adaptif immün sistemin düzenlenmesinde temel bir rolü vardır. İmmün sistemin otoimmünite gelişimini önlemeye yönelik temel mekanizması CD4⁺ Th hücrelerinin çeşitli alt tiplere aktivasyonunu ve farklılaşmasını düzenlemesidir. Bu sayede aktive edici hücreler ile baskılayıcı hücreler arasında bir denge kurulmuş olur. Eğer Th hücreler vücudun kendi antijenlerine karşı da aktif hale gelirse otoimmün hastalıklar gelişebilir (8).

2.2. Glomerülonefrit Gelişiminde Th1 ve Th2 Yolaklarının Rolü

Glomerülonefrit (GN) gelişiminde Th1/Th2 alt gruplarının hangisinin daha ön planda olduğuna yönelik birçok çalışma vardır. Huang ve arkadaşlarının çalışmasında farelerde oluşturulan nefrit modelinde Th1 yolağının daha aktif olduğu bulunmuştur. Monoklonal anti-fare İFN-gamma ile tedavi edilen farelerde glomerüler hasar ve kresent oluşumu daha az gözlenmiştir (9). Aynı yıl Coelho ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada anti-glomerüler bazal membran nefriti gelişiminde Th1 tipi yanıtlar daha önemli bulunmuştur (10). Literatürde GN gelişiminde Th2 yanıtının daha önemli olduğuna dair yayınlar da vardır. Örneğin van Vliet ve arkadaşlarının ratlar üzerinde geliştirdiği kresentik olmayan, membranöz benzeri GN modelinde Th2 yanıtların daha önemli olduğu bulunmuştur (11).

Deneysel olarak oluşturulan GN modellerinde sitokin yanıtı ile ilgili de birçok çalışma bulunmaktadır. Farelerde yapılan çalışmalarda Th1 sitokinlerinin (İL-

12, İFN-gamma, TNF) delesyona uğratıldığı farelerde ve Th1 sitokinlerine karşı antikor (anti-İL-12, anti-İFN-gamma) verilen farelerde glomerüler T hücrelerinin ve makrofaj birikimi ve kresentik hasarın daha az olduğu bildirilmiştir. Bu bulgularla uyumlu olarak İL-12 verilen farelerde Th1 yanıtlarının ve kresent oluşumunun daha fazla olduğu da bildirilmiştir (9, 12-15). İnterlökin-23 ve İL-27 gibi Th1 yanıtının gelişimini sağlayan İL'lerden birisi de İL-18'dir. İnterlökin-18, dendritik hücrelerden ve makrofajlardan salgılanır ve İL-12 ile hareket ederek Th1 yanıtının gelişimini ve İFN-gamma salgılanmasını sağlar. Faredeki nefrotoksik nefrit modellerinde İL-18 uygulanması deride gecikmiş tip hipersensitivite yanıtlarını ve kresentik GN oluşumunu artırmaktadır. İnterlökin-18'in bu etkisinin İL-12 eksik farelerde de gösterilmesi, İL-18'in bağımsız olarak da etkin olduğunu göstermiştir (12, 16).

Deneysel GN modellerinde Th2 yolağına ait sitokinler deneysel proliferatif ve kresentik GN gelişimini azaltmaktadır. Genetik olarak İL-4 veya İL-10 (Th2 sitokinleri) eksik olan farelerin daha baskın Th1 yanıtları olduğu ve daha ağır kresentik GN oluşturdukları gösterilmiştir (17, 18). Farelere Th2 sitokinlerinin verilmesinin (İL-4 ve/veya İL-10) kresentik nefrit gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir (19).

Literatürde sitokinlerin dışında hücre içi sinyal yolaklarının ve transkripsiyon faktörlerinin GN oluşumundaki rolleri ile ilgili de çalışmalar vardır. Örneğin "murine" lupus modelinde, STAT-6 eksikliğinin İL-4 miktarını azaltırken İFN-gamma üretimini artırarak glomerüloskleroza artırdığı gösterilmiştir. Bu bulguya benzer şekilde bir Th1 transkripsiyon faktörü olan STAT-4'ün eksikliğinde İFN-gamma düzeyinde düşüklük gözlenmiştir (20). GATA-3, Th2 farklılaşmasında kritik bir öneme sahiptir. Lupus hastalığı geliştirilen farelerde GATA-3'ün aşırı ekspresyonu sağkalımı artırmaktadır. Bu farelerde GN'nin şiddeti azalmaktadır. Bu farelerde İFN-gamma miktarı da daha az olmaktadır (21). Bu çalışmalar Th1/Th2 sinyal yolaklarını hedefleyen moleküllerin deneysel GN prognozunu etkileyebileceği sonucunu doğurmaktadır (20, 21).

2.2.1. Th1/Th2 Yolaklarının İnsan Glomerülonefrit Gelişimindeki Rolü

Her ne kadar deneysel nefrit modellerinde Th1/Th2 yolaklarının önemine ait çalışmalar yapıldıysa da insan GN tiplerinde benzer çalışmaları yürütmek daha zor görünmektedir. Çünkü insan GN tiplerinde altta yatan patofizyolojik mekanizma

daha karmaşıktır (Örn. organa veya sisteme özgül otoimmünite, olası immün disregülasyon) (3). Literatürde glomerüler kresent oluşumunun Th1 aracılıklı gecikmiş tip hipersensitivite benzeri lezyonlar olduğuna dair çalışmalar vardır. Çeşitli proliferatif GN biyopsilerinde yapılan sitokin analizlerinde, İL-2 ve İFN-gamma'nın proliferatif olmayan tiplere göre daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir (22). Konu ile ilgili bir diğer çalışma da CCR5 ekspresyonunun kresentik GN gelişimi ile ilgili olduğunu ortaya koymuştur (23). İnsan anti glomerüler bazal membran GN hastalarında yapılan çalışmalar aktif hastalıkta İFN-gamma'nın, remisyonda ise İL-10'un daha ön planda olduğunu ortaya koymuştur (24).

Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili GN hastalarının biyopsilerinde glomerülde yüksek düzeyde İFN-gamma ve düşük düzeyde İL-4 olduğu gösterilmiştir. Bu durum bu tür hastalarda Th1 yolağının daha aktif olduğunu ortaya koymaktadır. Bu hastaların kanında proliferatif olmayan GN hastalarına göre İFN-gamma/İL-4 oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (25). Aktif Wegener granülomatozisli hastaların kanında İL-10 ile baskılanabilen, yüksek oranda İFN-gamma olduğu ve monositlerin hastalık aktivitesinden bağımsız olarak İL-12 ürettiği bulunmuştur (26). Wegener granülomatozisli hastaların nazal lezyonlarının histolojik incelemesinde sitokin yapısına ait farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalarda İFN-gamma'nın daha yüksek oranda görüldüğü belirtilirken bazı çalışmalarda da nazal mukozada İL-4 ve CCR3 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (27, 28).

Lupus nefriti (LN) ile ilgili yapılan çalışmalarda Klas IV gibi ciddi proliferatif LN hastalarında kanda İFN-gamma/İL-4 oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (29). Bu sonuca paralel olarak aktif LN hastalarında idrarda Th1 yolağını yansıtan İL-2 ve İFN-gamma gibi sitokinlerin daha ağırlıkla görüldüğü bildirilmiştir (30).

Yardımcı T hücre profilleri membranöz nefropati ve minimal değişim hastalığında da araştırılmıştır. Hirayama ve arkadaşlarının çalışmasında idyopatik membranöz nefropatili hastalarda sitokin yapısı akım sitometri yöntemi ile araştırılmıştır. Hasta grubunda İL-10 miktarının kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur. Yazarlar sonuç bölümünde İL-10 üreten T hücrelerinin artmasının gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunu baskılayarak

immünglobulin G (İgG) 4 üretimini arttırdığını ve bu durumun da idyopatik membranöz nefropatiye yol açmış olabileceği yorumunu yapmışlardır (31). İdyopatik membranöz nefrit hastalarında yapılan bir diğer çalışmada hasta grubunda İL-4 üreten T hücrelerinin yüzdesinin kontrol grubuna ve diğer GN hastalarına oranla arttığı ve bu durumun proteinüri miktarı ile korele olduğu saptanmıştır (32).

İmmünglobulin A nefropatisi (İgAN) ve LN gibi sık görülen GN tiplerinde ise yukarıda sayılan diğer GN tiplerinden farklı olarak Th1 yanıtının ön planda olduğu bulunmuştur. Her iki hastalıkta da, ciddi proliferatif hastalığın Th1 yanıtı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İmmünglobulin A nefropatisi ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda disregüle İgA üretiminin varlığı nedeni ile hastalığın başlangıcının Th2 ağırlıklı bir ortamla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (5).

Th1/Th2 yanıtlarının patofizyolojideki rolleri göz önüne alınarak bu hastalığın tedavisinde kullanılabilecek yeni yöntemler üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Anti-TNF antikoru, anti-İL-12p40 antikoru, rekombinan İL-10 terapileri (sitokin temelli immünoterapiler) multipl skleroz ve psöriazis gibi diğer otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır (5, 33). Özellikle TNF inhibe edici terapilerin (anti-TNF antikoru olarak infliksimab ve rekombinan “soluble” TNF-reseptör-Fc füzyon proteini olarak etanersept) romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi hastalıklardaki başarılı sonuçları bu ilaçların ANCA ilişkili kresentik GN tedavisinde kullanılabileceği fikrini doğurmuştur (34, 35). Bu konu ile ilgili az sayıda hasta içeren çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada infliksimabın ANCA ilişkili vaskülit tedavisinde hızlı sonuç verdiği ancak relaps ve enfeksiyon oranlarında ciddi artış olduğunu belirtilmiştir (36). Wegener granülomatosisinde etanersept ile standart tedavinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada etanersept kolunda yüksek remisyon oranının olduğu ancak standart tedaviye göre anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (37).

2.3. Th17 Hücreleri

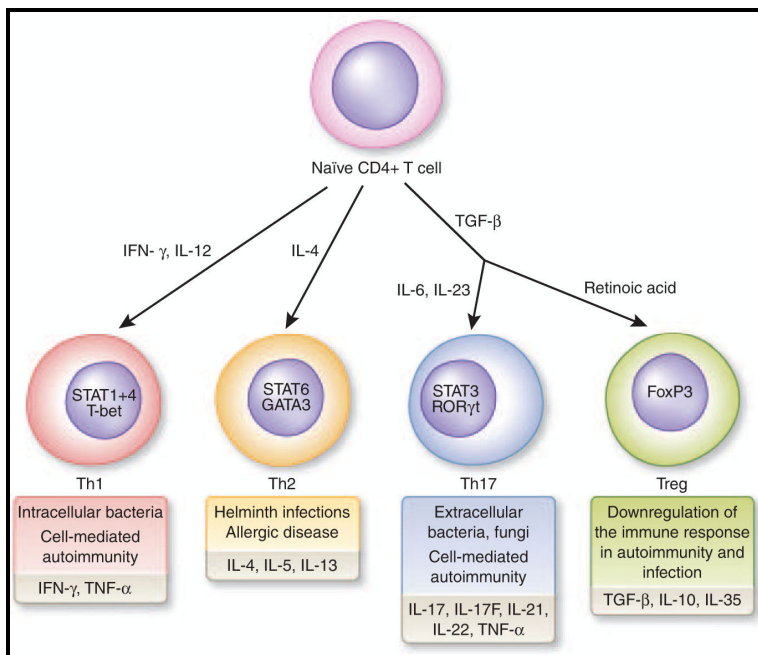
2.3.1. Th17 Hücrelerinin Farklaşması ve Fonksiyonu

Yardımcı CD4⁺ T hücrelerinin adaptif immün sistemin düzenlenmesinde temel rolü vardır. Eğer bu hücreler vücudun kendi antijenlerine karşı da reaksiyon gösterirse otoimmün hastalıklar gelişebilir. İmmün sistemin otoimmünite gelişimini

önlemeye yönelik temel mekanizması $CD4^+$ Th hücrelerinin immün yanıtı düzenleme işlevidir. Bu sayede aktive edici hücreler ile baskılayıcı hücreler arasında bir denge kurulmuş olmaktadır (38).

1986'da Robert Coffman ve Tim Mosmann $CD4^+$ Th hücrelerinin Th1 ve Th2 olarak iki gruba ayrıldığını göstermişlerdir. Th1 hücreleri temel olarak makrofaj aktivasyonu için gerekli olan İFN-gamma üretir ve hücre içi patojenlerin temizlenmesinde görev alır. Th2 hücreleri ise İL-4, İL-5 ve İL-13 üretiminden sorumludur. Bu sitokinler İgE üretiminden, eozinofil birikmesinden ve hücre dışı patojenlerin ortadan kaldırılmasından sorumludur. Antijen sunan hücreler tarafından salgılanan İL-12, Th1 farklılaşmasından, İL-4 ise Th2 farklılaşmasından sorumludur. İnsanlarda ve deneysel modellerde yapılan çalışmalara göre Th1 hücrelerinin hücre aracılıklı otoimmün hastalıklardan (Örn. multipl skleroz, Crohn hastalığı, romatoid artrit ve kresentik GN gibi) sorumlu iken Th2 hücreleri ise allerjik hastalıklardan sorumludur (8, 39, 40).

Daha sonra yapılan çalışmalar salgıladıkları sitokin profiline ve özel transkripsiyon faktörlerine göre $CD4^+$ Th hücrelerinin iki değil dört gruba ayrıldığını göstermiştir. Bu gruplar; Th1, Th2, Th17 ve düzenleyici T hücreleridir (Treg) (Şekil 2.1) (8).



Şekil 2.1. T hücre alt grupları (8 numaralı referanstan alınmıştır).

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında İFN-gamma veya İL-12 eksikliği olan (azalmış Th1 yanıtı) hayvanlarda deneysel artrit ve otoimmün ensefalit geliştiği gözlenmiştir. Bu durum otoimmüniteden sorumlu, Th17 hücrelerinin varlığı ile açıklanmıştır (41).

Th17 hücreleri; Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı sitokinleri salgılamakta ve farklılaşma için bu hücrelerden farklı sitokine gereksinim duymaktadır. İL-6, “Transforming growth factor- β ” (TGF- β), İL-1, İL-21, ROR γ t, ROR α ve STAT3 Th17 farklılaşmasında rol alan sitokinlerdir. Farklılaşmanın daha ileri aşamalarında görev alan İL-23, Th17 hücrelerinin stabilizasyonundan ve klonal genişlemesinden sorumludur (8).

Th17 hücrelerinin başlıca salgıladıkları sitokinler; İL-17 (İL-17A), İL-17F, İL-21, İL-22 ve “Tumor necrosis factor- α ” (TNF- α)’dır. Bu sitokinler aracılığıyla, İL-6, CXCL1, CXCL8 ve CCL2 gibi proinflamatuvar sitokinler/kemokinler salgılanır. Bu sitokinler başlıca nötrofiller olmak üzere çeşitli lökosit alt gruplarının inflamasyon bölgesine toplanmasını sağlayarak immünitede yer almaktadır. Aynı zamanda doku zedelenmesinden de sorumludur. İL-17; Th17 hücrelerinden yaklaşık 10 sene önce izole edilmiştir (42). İL-17A, İL-17B, İL-17C, İL17-D, İL17-E, İL17-F (diğer adı İL-25) gibi altı farklı İL-17 sitokini mevcuttur. Bu sitokinler temelde 5 farklı reseptörü kullanır. Bu reseptörler; İL-17RA, İL-17RB, İL-17RC, İL-17RD, İL-17RE’dir (43). Bu sitokinler arasında en iyi bilinen ve en potent olanı ise İL-17A’dır ve fonksiyonlarını İL-17RA ve İL-17RC’ye bağlanarak gerçekleştirir.

Th17 aracılıklı immün yanıtın temel fonksiyonu hücre dışı bakterilere ve fungal patojenlere karşı immün yanıt oluşturmaktır (44). Bunun dışında Crohn hastalığı, romatoid artrit ve multipl sklerozlu hastaların hastalıklı dokularında İL-17 üreten Th hücrelerine rastlanması, bu hücre grubunun inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların gelişiminde Th1 ile birlikte rol aldığı görüşünü ortaya koymuştur (45). Th17 hücrelerinin otoimmün hastalıklara katkısı ilk kez İL23p19^{-/-} farelerde gösterilmiştir. İL23; Th17 hücrelerinin stabilizasyonunu sağlayan bir sitokindir. İL23p19^{-/-} fareler normal Th1 yanıtı gösterirken azalmış Th17 yanıtı gösterirler. Bu farelerde normal Th1 yanıtı olmasına karşın deneysel otoimmün ensefalomiyelit ve artrit gelişimine karşı dirençli olduğu gösterilmiştir. Bu durum yeterli oranda Th17

yanıtının olmamasına bağlanmıştır (46, 47). Benzer şekilde Komiyama ve arkadaşları İL-17 eksik farelerin daha hafif otoimmün hastalık geliştirdiğini göstermişlerdir (48).

2.3.2. Deneysel Nefrit Modellerinde Th17 Hücreleri

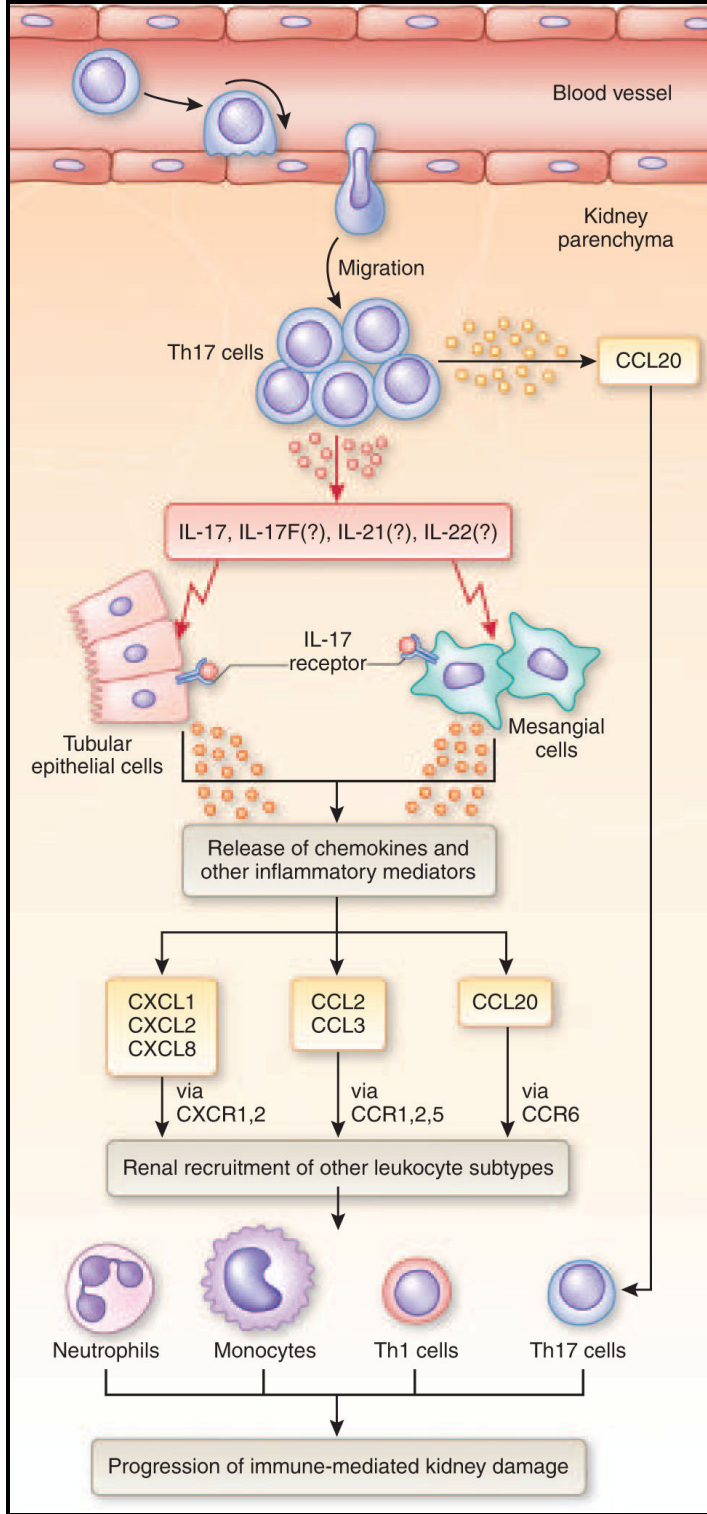
İL-17'nin böbrekteki inflamatuvar reaksiyonlarına katkısı ile ilgili ilk bulgular Van Kooten ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilmiştir. Bu çalışmada İL-17; insan proksimal tübül hücrelerinde İL-6, CXCR8, CCL2 üretimini artırarak inflamatuvar yanıtın gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (49). Yazarlar bu çalışmada İL-17'nin temel kaynağının ortamdaki T hücreleri olduğunu belirtmişlerdir. Dong ve arkadaşlarının 2008 yılındaki çalışması İL-17 üreten Th hücrelerinin daha önceden farklılaştığını ortaya koymuştur (50). Th17 hücrelerinin renal inflamasyondaki rolü ise ilk kez 2009 yılında Paust ve arkadaşlarının kresentik GN geliştirilen “murine” modelinde gösterilmiştir. Bu çalışmada Th1 yanıtın sağlam olmasına rağmen İL-23p19 ve İL-17 “knock-out” farelerin renal patolojisinin diğer gruba göre daha az olduğu ve böbrek fonksiyonlarının korunduğu gösterilmiştir (51).

İL-23/Th17 aksının renal otoimmünite gelişimindeki rolünü gösteren önemli çalışmalardan biri de Ooi ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada İL-23 (Th17), İL12 (Th1) ve her ikisinin de eksik olduğu fare türleri oluşturulmuş ve bu fare modellerinde Goodpasture sendromu geliştirilmiştir. İL-23 eksik farelerde T ve B hücrelerinin çoğalmasında ve aktivasyonunda azalma görülmüş ve bu fareler immün aracılıklı böbrek zedelenmesinden korunmuştur (52).

Th1 ve Th17 arasındaki çapraz regülasyon mekanizmasını göstermek için ters yönlü yapılan çalışmalar da vardır. Phoon ve arkadaşlarının çalışmasında fonksiyonel Th1 yanıtı eksik olan fareler kullanılmıştır. Bu çalışma düzeneğinde görece artmış Th17 hücrelerine ve artmış splenik ve renal İL-17 ekspresyonuna rağmen proteinüri, glomerüler kresent ve tübülointerstisyel inflamasyonda azalma görülmüştür. Bu durum Th17'nin tam bir patojenite göstermesi için normal bir Th1 yanıtına da gereksinim olduğu şeklinde de yorumlanmıştır (53).

Geliştirilen bir başka lupus fare modelinde CXCR3'ün sadece Th1 yanıtı için değil aynı zamanda Th17 için de önemli bir kemokin reseptörü olduğu saptanmıştır (54). Nefrotoksik nefrit modellerinde yapılan bir diğer çalışmada ise CCR6'nın Th17 hücrelerinin göçünde önemli bir rol üstlendiği gösterilmiştir (55). Bu çalışmalarda

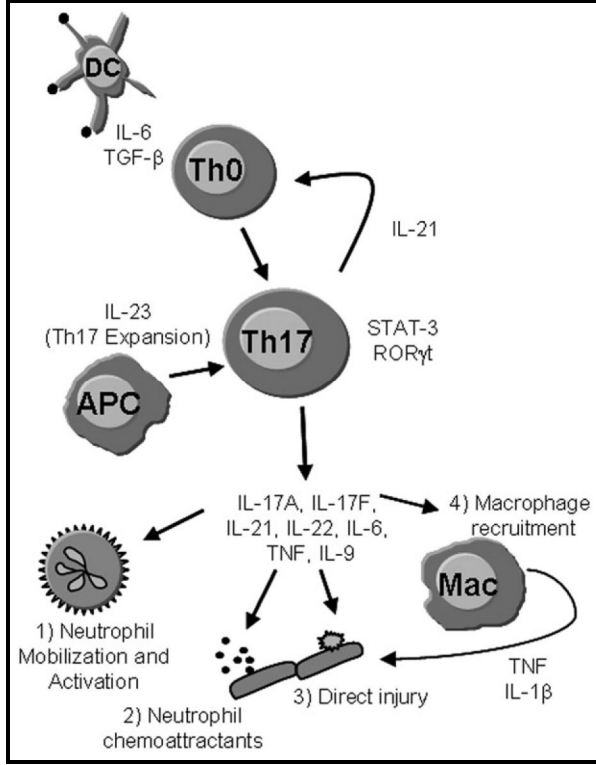
hem CXCR3 hem de CCR6'nın renal otoimmünitede önemli bir potansiyel terapötik hedef olduğu fikrini gündeme getirmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Th17'nin aracılık ettiği böbrek hasarı (8 numaralı referanstan alınmıştır).

2.3.3. İnsan Renal İnflamasyonunda Th17 Hücreleri

Hayvanlarda yapılan çalışmalara ek olarak insanlarda renal inflamasyonunun olduğu çeşitli hastalıklarda Th17 hücrelerinin rolü araştırılmıştır. Sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda bu hastaların serumunda İL-17 düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve İL-17⁺CD4⁺ hücrelerinin artış gösterdiği bulunmuştur (56). Ancak yapılan diğer bir çalışmada da SLE'li hastaların serum İL-17 düzeylerinin arttığı ancak hastalık aktivite skorları, renal tutulum ve diğer organ tutulumları ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (57). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında LN hastalarının biyopsilerinde “reverse” transkriptaz PCR analizi ile İL-17 ve T hücre reseptörü ve mRNA ekspresyonuna bakılmıştır. Böbrekteki İL-17 ve T hücre reseptörü pozitif hücre yüzdesinin hematüri ve hastalık aktivite skorları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (58). Nogueira ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ANCA ilişkili vaskülit hastalarının serumlarında İL-17 ve İL-23 düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (59). Otoimmün anti-glomerüler bazal membran antikoru kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarda, İFN-gamma'dan eksik farelerin hastalıktan korunmadığı gösterilmiştir (60). Daha sonra yapılan çalışmalarda da İL-23 eksik farelerin deneysel otoimmün anti-glomerüler bazal membran hastalığından korunurken İL-12 eksik olan ama İL-23'ü normal olan farelerin hastalığı geliştirdikleri bulunmuştur (61) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Th17 hücrelerinin sitokinleri, transkripsiyon faktörleri, salgıladıkları sitokinler ve fonksiyonları (62 numaralı referanstan alınmıştır).

Th17 hücrelerinin “pauci” immün ANCA ilişkili GN’deki rollerini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Kresentik GN’nin bu tipi iki önemli nötrofil bileşeni olan myeloperoksidaz (MPO) ve proteinaz-3’a (PR3) spesifik olarak dolaşımda bulunan ANCA ile kuvvetli oranda ilişkilidir. Humoral ve sellüler MPO ilişkili immün yanıtların kresentik GN gelişiminde önemli rolleri vardır. Kresentik GN lezyonlarının gelişiminde MPO’nun önemli bir antijen olduğu bilinmektedir. ANCA ile ilişkili hastalıklarda İL-17A, nötrofil çoğalmasını artırarak hastalık gelişimine katkıda bulunur (62). ANCA pozitif Wegener granülomatosis hastalarında İL-17A üreten aktif T hücrelerinin arttığı gösterilmiştir (63). Aktif Churg-Strauss hastalarındaki İL-17A üretiminin kontrol ve inaktif hastalık grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (64). ANCA ilişkili vaskülitte, İL-17 üreten Th17 hücrelerinin önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir (65). Literatürde diğer vaskülit tiplerinde dokuda Th17’nin rolünü araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde İL-17A’nın görev aldığı diğer GN formları da rapor edilmiştir. Minimal değişim ve İgAN’li hastalarda idrarda artmış İL-17A düzeyleri bulunmuştur

(66). İmmünglobulin A nefropatili hastalardan elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerinin rekombinan İL-17A ile uyarılması sonucu İL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (67). Postenfeksiyöz GN'nin gelişiminde de Th17 hücrelerinin rolü oluğu düşünülmektedir. Çünkü İL-17A'nın *S.pneumonia* gibi hücre dışı patojenlerle mücadelede rolü vardır (68).

2.4. Düzenleyici Yardımcı CD4⁺ T Hücreler (Treg)

Organizmadaki immün yanıtların detaylı incelemesinde bazı hücrelerin “effector” T lenfositlerin aktivasyonunu ve fonksiyonlarını engellediği saptanmıştır. Bu inhibitör hücreler de T hücre alt gruplarından ve düzenleyici (baskılayıcı) T hücreler (Treg) olarak adlandırılır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar Treg'lerin büyük çoğunluğunun yüksek düzeyde İL-2 reseptör α zinciri (CD25) ekspresyonu gerçekleştiren CD4⁺ lenfositler olduğunu ortaya koymuştur (69). Bu hücreler yardımcı CD4⁺ ve sitotoksik CD8⁺ hücrelerinin çoğalmasını ve aktivasyonunu inhibe eder (70). Bu aşamada gerçekleşen inhibitör mekanizma tam olarak net değildir. Düzenleyici T hücre ile “effector” T hücreler arasında etkileşim sonrası, İL-2, İL-10, TGF- β gibi sitokinler salgılanır. Bu sitokinler “effector” T hücresinin fonksiyonunda rol alan NFAT ve NF-B gibi önemli yolların rol aldığı intranükleer gen transkripsiyon inhibisyonunu engellerler (69). Treg'leri immünolojik sistemde yer alan ve özgül belirteçleri olan hücreler (Örn. Tr1 T hücreleri, CD4⁻ CD8⁻ CD3⁺, NK hücreleri gibi) olarak tanımlamak oldukça zordur. Ancak FOXP3 adı verilen transkripsiyon faktörü Treg hücre “sistemini” kontrol eder ve CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ düzenleyici (regülatör) Treg adı verilerek bu hücrenin en özgül belirtecini oluşturur (71-74).

FOXP3 ekspresyonu Treg hücrelerinin tamamında görülse de bu hücreler tamamen homojen bir grup hücre değildir. İki tip Treg hücresi vardır. Birinci grupta yer alan Treg hücrelerine “naturally occurring” Treg (nTreg) adı verilir. Bu hücreler timusta oluşur. Diğer grup ise “adaptive” Treg hücreleridir (aTreg). Bu hücreler “naive” T hücrelerinden oluşturulur (75-78). Her iki hücre tipi de ortak fenotip ve fonksiyonlara sahiptir ve her ikisi de T hücre reseptörüne gereksinim duyar (79).

Bu iki hücre grubundan nTreg'ler, immünite ve tolerans arasında bir denge kurarak vücudu otoimmün hastalıklardan ve ilişkili durumlardan korurlar. Bu hücreler hücre çoğalmasını, proinflamatuvar sitokin ve antikor oluşumunu inhibe eder

ve hafıza T hücrelerini baskırlar. İn vitro ortamda nTreg'lerin bu anti-proliferatif etkilerinin doğrudan hücre-hücre ilişkisi ile ilgili olduğu ve herhangi bir sitokin salınımına gereksinim duymadığı bulunmuştur (69, 80).

Ancak bu inhibisyonu gerçekleştirmek üzere granzim B bağımlı süpresif bir yolak da tanımlanmıştır (81). Periferdeki “naive” T hücrelerinden üretilen aTreg hücrelerinin indüksiyonu için T hücre reseptör stimülasyonu, CD28 molekül sinyalizasyonu ve İL-2 ve TGF- β gibi özgül sitokinler gerekir (69). FOXP3'ün ex-vivo retroviral gen transferi periferik “naive” CD25⁻ CD45RO⁻ CD4⁺ T hücrelerini fenotipik olarak nTreg'e benzer hücrelere çevirir (82). Spesifik antijenlerle T hücre reseptörünün uyarılması sonucu bu hücreler çoğalamaz ve fonksiyonel olarak anerjik olurlar. Ayrıca bu uyarı sonrası yüzeylerinde CTLA-4, GITR, CD-25 VE CD103 gibi spesifik Treg moleküllerini eksprese ederler. Treg'lerin baskılayıcı özellikleri için antijenik uyarı gereklidir. Ancak bir kez Treg hücreleri aktive olduktan sonra immün yanıtların baskılanması antijenden bağımsız olarak ilerler. Adaptif Treg'lerin TGF- β aracılıklı sinyal yolağı indüksiyonu çok önemlidir. Treg hücreleri yüzeylerinde TGF- β ve TGF-BII reseptörünü eksprese ederler ve bu moleküllere bağlanma aTreg hücrelerinde anerjik duruma yol açar (69).

Treg alt grupları olan nTreg ve aTreg'lerin baskılayıcı fonksiyonlarını yerine getirmeye yarayan mekanizmalar 4 gruba ayrılabilir; 1) sitokin ve reseptörler yolu ile immünsüpresif ilişkiler, 2) kemometabolik regülasyon, 3) sitolitik moleküller, 4) “effector” hücrelerinin aktivasyonunu azaltan membran ilişkili moleküller. Treg hücrelerinin temel immünsüpresif özellikleri birden fazla yolla olabilmektedir. Bu hücreler immünsüpresif sitokin olarak TGF- β , İL-10 ve İL-35 salgırlar. Ayrıca antijen sunan hücre ve makrofajların membranında yer alan B7'ye CTLA-4 ile bağlanarak bu hücreleri inhibe ederler. İL-2 üretimini baskılamak için hedef hücreler cAMP transferi yapabilirler ve ektonükleotidaz CD39/CD73 aktivasyonu ve adozin üretimi ile Th1 ve Th2 yanıtlarını düzenlerler (kemometabolik regülasyon). Granzim B gibi sitolitik molekülleri salgılayarak “effector” hücreleri doğrudan öldürebilirler. Ayrıca CD 80 ve CD 86'ya CTLA-4 ile bağlanarak hücre belirteçlerinin olgunlaşmasını engeller ve doğrudan “effector” hücrelerin aktivasyonunu ve fonksiyonunu baskırlar (69). Bunlardan birisi de düzenleyici T hücre tip 1'dir (Tr1). Bu hücreler periferde “naive” CD4⁺ CD25⁻ T hücrelerinden İL-

10 ve immatür dentritik hücrelerin indüksiyonu ile oluşur. Ancak ne CD25 ne de FOXP3 ekspresyonu yaparlar. Bu hücrelerin immün sistem baskılayıcı fonksiyonları antijenden bağımsız bir şekilde olur ve İL-10, TGF- β gibi baskılayıcı sitokinlerin salınımı ile gerçekleşir (44). Yardımcı T hücre 3 ise Treg'lerin bir diğer alt grubudur ve TGF- β ekspresyonu yaparak otoimmünite ve alerjiyi kontrol ederler. CD8⁺ düzenleyici T hücreleri CD4⁺ T hücrelerinin çoğalmasını ve fonksiyonunu engeller. CD8⁺ CD25⁺ timositler, CD8⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ T hücreleri, CD8⁺, CD28⁺ T hücreleri bu grubun üyeleridir. Diğer Treg alt grupları CD4⁻ CD8⁻ CD3⁻ T hücreleri, T hücre reseptörü gamma/delta ekspresyonu yapan T hücreleri ve NK hücreleridir (69).

CD4⁺ Th hücrelerinin Treg veya Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlayan sitokin TGF- β 'dir. Karşılanmamış TGF- β uyarısı FOXP3 ekspresyonunu artırarak Treg oluşumuna ve immünregülasyonuna yol açar. Ancak inflamasyon sitokini olan İL-6 da ortamda varsa TGF- β "naive" Th hücrelerini Th17 yönünde farklılaştırır (83). Ayrıca İL-6, FOXP3 oluşumunu ve Treg farklılaşmasını inhibe eder. Bu durum Treg'lerin fonksiyonel kapasitesini azaltarak Th17 hücrelerinin etkilerine aracılık eder (62). Bu gözlemler Treg'ler ile Th17 arasında karşılıklı bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Th17 ile Treg'ler arasındaki karşılıklı etkileşim CD4⁺ T lenfosit aktivasyonunun değişik seviyelerinde kendini gösterir. Th yolaklarının düzenlenmesinde yer alan düzenleyici faktörlere bakıldığında Treg'ler ile Th17 arasındaki etkileşimin devam ettiği görülür. Th17 yolağının temel transkripsiyon faktörü olan ROR γ t'nin Treg'ler için çok önemli olan FOXP3'ü inhibe ettiği bilinmektedir (62).

İmmün sistem içerisinde düzenleyici ve baskılayıcı özellikleri olan Treg'ler kolit, GN ve diabetes mellitus gibi bazı otoimmün hastalıkların deneysel modellerinde çalışılmıştır. 2005 yılında Wolf ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, fare modelinde deneysel olarak geliştirilen anti-glomerüler bazal membran GN'sinde Treg'lerin rolü araştırılmıştır. Anti-GBM tavşan serumu verilen hayvanlar iki gruba ayrılarak bir gruba CD4⁺ CD25⁺ T hücre (Treg), diğer gruba ise CD4⁺ CD25⁻ T hücre verilmiştir. Treg verilen grupta hem glomerüler hasar hem de CD4⁺ T hücre, CD8⁺ T hücre ve makrofaj infiltrasyonu azalmıştır. Aynı zamanda Treg verilen grupta böbrek dokusunda İFN-gamma, TNF- α , and TGF- β 1 mRNA'larına daha az düzeyde rastlanmıştır. Bu çalışma Treg'lerin anti-glomerüler bazal membran

GN'sinin potent baskılayıcıları olduğu ve hastalığın tedavisinde terapötik bir değer oluşturulabileceği görüşünü getirmektedir (84-87).

Glomerülonefrit gelişiminde Treg'lerin rolünün yanısıra Th17 hücreleri ile ilişkilerinin de araştırıldığı çalışmalar son yıllarda artış göstermektedir. Lin ve arkadaşlarının çalışmalarında İgAN'li 63 erişkin hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalarda her iki hücre tipine ait transkripsiyon faktörleri (FOXP3 ve ROR γ t) ve sitokinler araştırılmıştır. İmmünohistokimyasal boyama ile İL-17A'nın ve FOXP3'ün renal ekspresyonuna bakılmıştır. Kontrol grubuna göre hastalarda Th17 sıklığının arttığı ve Treg/Th17 oranının azaldığı bulunmuştur (85). Düzenleyici T hücrelerinin rolü LN'de araştırılmıştır. Edelbauer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrollerle LN hastalarının periferik T hücre alt tipleri akım sitometrisi ile araştırılmıştır. Aktif LN olan hastalarda, CD4⁺ FOXP3⁺ T hücreleri (Treg) ve serum TFG- β düzeyleri azalmıştır. Aynı zamanda bu hücreler SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) skoru ile ters ilişkilidir. Diğer taraftan İL-17 ve İL-23 ile SLEDAI skoru pozitif yönde ilişkilidir (86). Bu yönde yapılan diğer çalışmalarda da LN gelişen hastalarda Th17/Treg dengesinin bozulduğu belirlenmiştir. Xing ve arkadaşlarının çalışmasında LN hastalarında FOXP3 ekspresyonunun kontrol grubuna göre az olduğu bildirilmiştir (87). Düzenleyici T hücreleri, Th17 hücreleri dışında Th1 yanıtını da baskı altında tutmaktadır. Kresentik GN geliştirilen murine deney modelinde Treg depleksyonu geliştirilen farelerde Th17 yanıtı artmaksızın, sistemik ve renal İFN-gamma ekspresyonunun ve İFN-gamma üreten Th1 hücrelerinin inflamasyon alanında toplanmasının arttığı gözlenmiştir (88). Düzenleyici T hücrelerinin GN baskılayıcı özellikleri olması nedeni ile bu tür hastalıkların tedavisinde de kullanılabilmesi düşüncesini uyandırmıştır. Örneğin Miyasato ve arkadaşlarının çalışmasında deneysel mezanjiyoproliferatif GN geliştirilen ratların bir grubuna bir Treg aktivatörü olan CD28 monoklonal antikorunu, diğer grubu da salin verilmiştir. CD28SA verilen ratlarda glomerüldeki Treg infiltrasyonu ve İL-10 mRNA'sı artmıştır. Bu grupta mezanjiyal hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks genişlemesi daha az olmuştur (89).

Lupus nefritinde de Treg'lerin rolüne ait önemli ipuçları belirginleşmektedir. Vaskülitlerde ise şimdiye dek gerek Th17 gerekse Treg hücrelerinin etkisini ve sitokinlerini analiz etmiş bir çalışma yoktur.

2.5. Henoch-Schönlein Purpura

2.5.1. Giriş

Henoch-Schönlein purpura ilk kez 1801’de Heberden tarafından alt ekstremitelerinde peteşiyal döküntüsü, karın ağrısı, kanlı gaytası ve makroskopik hematürisi olan bir çocuk hastada tanımlanmıştır. Purpura ve artrit arasındaki ilk ilişki ise 1837’de Johann Schönlein tarafından bildirilmiştir. Eduard Henoch ise 1874’te bu hastalıkta görülen gastrointestinal tutulumu ve 1899’da renal tutulumu bildirmiştir. Hastalık küçük damarları etkiler ve çocukluk çağında en sık görülen vaskülit (90). Ülkemizde Özen ve arkadaşlarının yaptıkları ve 15 merkezden toplanan çocukluk çağındaki vaskülit hastalarının özelliklerinin araştırıldığı çalışmada kayıtlı hastaların %81,6’sının HSP tanısı ile izlendiği bildirilmiştir (91). Hastalığın temel bulguları; çoğunlukla alt ekstremitelerde görülen ve trombositopeninin eşlik etmediği döküntü, artrit, karın ağrısı ve renal hastalıktır (90).

2.5.2. Epidemiyoloji

Hastalık tüm yaş gruplarında görülse de genellikle 2-6 yaş arası çocuklarda görülür. Çocuklarda yıllık insidansın 10,5-20,4/100.000 olduğu bildirilmiştir. Hastalık en çok 4-6 yaş grubunda görülür. Bu yaş grubunda yıllık insidans 70,3/100.000’e kadar çıkmaktadır (92). Hollanda’da yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında insidans 6,1/10.000 olarak belirtilmiştir. Erkek/kız oranı 1,4-1,7:1 olarak bildirilmiştir (93-95). Coğrafi dağılımı İgAN’ye benzerdir. Avrupa’da (özellikle Fransa, İtalya, İspanya, İngiltere ve Finlandiya’da) ve Asya’da (özellikle Japonya, Singapur ve Çin) sıklıkla görülür. Kuzey Amerika’da ve Afrika’da daha nadir görülmektedir (96, 97). Hastalığın görülme sıklığında ırksal faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Zencilerde beyazlara ve Asyalılara göre daha az görülür (98).

2.5.3. Tanısal Kriterler

Hastalıkla ilgili daha önceden yapılan çeşitli sınıflandırma kriterleri mevcuttur (Örn. 1990 “American College of Rheumatology” kriterleri gibi). Ancak bu hastalıkla ilgili en son sınıflama 2006’da “European League against Rheumatism” ve “Paediatric Rheumatology European Society” tarafından yayınlanmıştır (99). Bu kriterler aşağıda özetlenmiştir.

- **Zorunlu kriter:** Trombositopenin eşlik etmediği, genellikle alt ekstremitelerde olan, purpura veya peteşi
- Aşağıdakilerden en az birisinin olması
 - **Karın ağrısı:** Yoğun, yaygın, kolik tarzında karın ağrısı
 - **Histopatoloji:** Ağırlıklı olarak İgA depolanması ile seyreden tipik lökositoklastik vaskülit veya ağırlıklı olarak İgA depolanması ile seyreden proliferatif GN görülmesidir.
 - **Artrit/artralji:** Akut başlangıçlı artrit (eklem şişliği veya hareket kısıtlılığı ile birlikte eklem ağrısı) veya akut başlangıçlı artralji (eklem şişliği veya hareket kısıtlılığı olmaksızın eklem ağrısı) görülmesidir.
 - **Böbrek tutulumu:** Proteinüri (24 saatlik idrarda >0,3 g protein veya sabah ilk idrarda >30 mmol/mg idrar albumin/kreatinin oranı) veya hematüri/kırmızı küre silendirleri (yüksek büyütme alanında 5'ten fazla kırmızı küre veya idrar sedimentinde kırmızı küre silendirleri)

2.5.4. Klinik Bulgular

Henoch-Schönlein purpura birden fazla organ tutulumu yapabilen sistemik bir hastalıktır. Bu organların tutulum özellikleri aşağıda özetlenmiştir.

Deri

Hastalığın karakteristik deri bulgusu deriden hafifçe kabarık, basmakla solmayan purpurik deri döküntüsüdür. Genellikle eritematöz makül olarak başlayan bu döküntülerden bazıları deriden hafifçe kabarık ürtikeryal papül halini alabilir. İlerleyen dönemde purpurik özellik kazanan bu döküntüler zamanla soluklaşır ve kaybolur. Purpurik vasıflı döküntü simetrik bir dağılımla genellikle alt ekstremitenin ve ön kolun ekstansör yüzleri ile kalçalarda belirgindir. Bası gören yerlerde (kemer, pantolon) döküntünün daha yoğunlaştığı görülebilir. Lezyonlar alt ekstremiteden sonra gövdeye ve yüze atlayabilir. Bazen döküntüye ateş ve genel halsizlik eşlik eder. Bu durumda enfeksiyöz purpura ile karışabilir (100). Döküntünün olduğu yerden biyopsi alınırsa vasküler duvarda İgA depolanması ile birlikte dermal damarlarda lökositoklastik vaskülit görülür. Döküntünün olduğu yerlerde büllöz lezyonlar görülebilir (101).

Vakaların üçte ikisinde purpura ile renal tutulum eş zamanlı olarak görülür. Vakaların dörtte birinde purpura daha önce çıkarken %10 hastada ise idrar anormalliklerini takip eden 3-12 ay içerisinde görülür (101). Purpurik vasıflı deri döküntüsü birkaç gün içerisinde gerilerken sıklıkla relaps gösterir. Ciddi renal tutulumu olan vakaların %25'inde deri döküntülerinde tekrarlama görülür (102, 103). Deri döküntüsünün tekrarladığı dönemlerde makroskopik hematüri veya proteinüride hafif artış görülebilir. Ancak döküntünün yaygınlığı ve süresi renal tutulumun ağırlığı ile korele değildir (104).

Eklemler

Deri döküntüsünden sonra en sık rastlanan (%82) organ tutulumudur. Genellikle alt ekstremitte eklemlerinde (ayak bileği, diz gibi) görülen oligoartiküler sinovit tablosudur. Periartiküler ödem eşlik edebilir. Tutulum olan eklemlerde eklem erozyonları, deformateler görülmez (90, 105).

Gastrointestinal Sistem

Hastaların %50-70'inde GİS tutulumu bildirilmiştir (105). En tipik bulgusu, yemek yedikten sonra daha da artan, yaygın karın ağrısıdır. Tutulumla ilgili olarak kusma, hematemez, hematokezya ve melena görülebilir (106). Bu yakınmaların yanı sıra intussusepsiyon, intestinal enfarkt, bağırsak perforasyonu nadir de olsa görülebilir. Gastrointestinal tutulumla ilgili ağrı genellikle ciddidir ve akut cerrahi acilleri taklit edebilir. Bu hastalara endoskopi yapıldığında gastrit, duodenumun ikinci bölümünde duodenit, ülserasyon ve purpura oluşumu görülebilir. Bağırsak biyopsisinde İgA depolanması ve submukozal damarlarda lökositoklastik vaskülit görülür. Bağırsak duvarı ödemi ve ağrının giderilmesi için steroid tedavileri kullanılabilir (104). Barsak tutulumu dışında pankreatit, safra kesesi hidropsu ve protein kaybettirici enteropati de nadiren görülebilir (90).

Böbrek Tutulumu

Hastalığın seyri boyunca %30-60 hastada böbrek tutulumu görülür. En sık idrar bulgusu mikroskopik hematüridir. Bazı durumlarda proteinüri de eşlik edebilir. Proteinüri miktarı eser düzeyden nefrotik düzeye kadar değişik derecelerde görülebilir. Makroskopik hematüri de görülebilecek bir diğer bulgudur. Hastaların %6-7'sinde akut nefritik sendrom, nefrotik sendrom veya nefritik/nefrotik sendrom

görülebilmektedir (90). Coppo ve arkadaşlarının 15 yaşından küçük 432 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tüm böbrek biyopsilerinde en sık verilen tanının (%18,8) İgAN iken ikinci en sık (%11,6) tanının Henoch-Schönlein nefriti olduğu bildirilmiştir (107). Fransa'dan yayınlanan bir seride de Henoch-Schönlein nefritinin %10-15 vakada görüldüğü bildirilmiştir (108).

Henoch-Schönlein purpura'ya bağlı GN'nin bulguları çok değişkenlik gösterebilir. Bu hastalarda mikroskopik veya makroskopik hematüri, hafif veya nefrotik düzeye kadar uzanan ağır proteinüri, böbrek yetmezliği, hipertansiyon değişik derecelerde görülebilir. Hastaların %91'inde renal komplikasyonlar ilk 6 haftada ve %97'sinde ilk 6 ayda görülür. Bu nedenle hastalık başlangıcında idrar bulgusu olmayan hastalar da yakın olarak takip edilmelidir (90).

Diğer Organ Tutulumları

Erkeklerin %27'sinde ürogenital sistem tutulumu görülmektedir. Ürogenital sistem tutulumu genellikle orşit tablosu ile ortaya çıkar. Ayırıcı tanıda testis torsiyonunu taklit edebilir ve ayırımı için cerrahi eksplorasyon gerekir (109, 110). Vaskülitik süreç üreterleri de etkileyebilir. Üreter tutulumu olan vakalarda böğür ağrısı görülür. Nekrotizan vaskülitin üreteral lezyonları sklerotik lezyonlara ve stenoza ilerleyebilir. Literatürde özellikle bilateral üreter stenozu olan vakalar bildirilmiştir (111).

2.5.5. Laboratuvar Bulguları

İdyopatik İgAN'de olduğu gibi HSP hastalarının %70'inde akut dönemde serum İgA düzeyleri artmıştır. Akut dönemde görülen bu artıştan sonra hastalar remisyona girdiğinde serum İgA düzeyleri de normale döner. Gaytada kanamaya bağlı olarak normokrom anemi ile birlikte gaytada gizli kan pozitifliği görülebilir. Bazı hastalarda sola kayma ile birlikte orta düzeyde lökositoz ($20000/\text{mm}^3$) görülebilir. Trombosit sayısı normal sınırlarda veya hafif artmıştır. Koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu normaldir. Hastalığın akut döneminde fibrin stabilize edici faktör (Faktör 8) düzeyinde düşüklük ve von Willebrand faktör düzeyinde yükseklik rapor edilmiştir (112, 113).

2.5.6. Henoch-Schönlein Nefriti

Işık Mikroskopi Bulguları

Henoch-Schönlein nefritinin temel bulgusu İgAN'de olduğu gibi değişik derecelerde mezanjiyal hipersellülaritenin eşlik ettiği mezanjiyal proliferatif GN varlığıdır. Biyopsilerde nekroz ve kresent gelişime bağlı olarak segmental kapiller tromboz da sıklıkla görülür (114). Mezanjiyal hipersellülarite; izole mezanjiyal proliferasyondan fokal/segmental proliferasyona ve daha ciddi vakalarda ciddi kresentik GN'ye kadar ilerleyebilir. Polimorfonükleer lökositler tıpkı akut postenfeksiyöz GN'de olduğu kadar ciddi bir şekilde glomerüler bölgeyi infiltre edebilir (115).

Glomerül

Henoch-Schönlein nefritinde glomerülde görülen değişiklikler için "International Study of Kidney Disease in Children" (ISKDC) sınıflaması sıklıkla kullanılır (116) (Tablo 2.2). Bu sınıflamadaki "Grade" II ve IIIa'daki hastalarda histolojik bulguların prognozu daha ileri derecedeki gruplara göre daha iyidir. "Grade" II ve IIIa'daki hastalarda kalıcı mikroskopik hematüri ve proteinüri devam etse de renal fonksiyon normale döner. Ancak daha ileri derecedeki hastaların renal yetmezliğe ilerlemesine daha sık rastlanır (116). Mezanjiyal proliferasyona sahip biyopsilerin yaklaşık olarak yarısında fokal nekroz odakları, kapiller duvarlarda segmental ayrılma, parietal epitel hiperplazi alanları ve segmental kapiller kollaps alanları görülebilir. Hastaların yaklaşık olarak %20'sinde mezanjiyal hipersellülarite ile birlikte segmental endokapiller proliferasyon görülür. Hastaların yaklaşık yarısında periglomerüler inflamatuvar hücreler görülebilir (104).

Tablo 2.2. Henoch-Schönlein nefriti için kullanılan “International Study of Kidney Disease in Children” sınıflaması (116 numaralı kaynaktan alınmıştır).

“Grade” I	Minimal değişiklikler
“Grade” II	Kresent olmadan sadece mezanjiyal proliferasyon
“Grade” III	Mezanjiyal proliferatif GN ve <%50 kresent IIIa) Fokal IIIb) Diffüz
“Grade” IV	Mezanjiyal proliferatif GN ve %50-75 kresent IVa) Fokal IVb) Diffüz
“Grade” V	Mezanjiyal proliferatif GN ve >%75 kresent IVa) Fokal IVb) Diffüz
“Grade” VI	Membranoproliferatif (mezanjiyokapiller) GN

Hastaların yaklaşık %40’ında kresent oluşumu vardır. Kresent olan hastaların büyük çoğunluğunda kresentler glomerüllerin %50’sinden azında görülür. Geri kalan hastaların çoğunda glomerüllerin %50-75’inde kresent oluşumu görülür. Kresentlerin görüldüğü biyopsilerin %25’inde proliferasyon mezanjiyuma sınırlı iken %30’unda fokal segmental bir yapıda mezanjiyuma ve kapiller alana yayılmıştır. Hastaların %45’inde ise diffüz endokapiller proliferasyon görülür. Hastalıkta görülen kresent oluşumu sınırlı bir glomerül alanında olabileceği gibi tüm glomerülü çepeçevre de sarabilir. Hastalık başlangıcında kresentler sellüler nitelikte iken hastalık ilerledikçe fibröz yapı kazanırlar. Ciddi renal bulguları olan hastalarda, hastaların yarısından fazlasında ekstrakapiller proliferasyon saptanır (115, 117-119).

İnterstisyum

Hastaların %15-20’sinde lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerinden oluşan yama tarzında lökosit infiltrasyonu görülür. Biyopsilerin çoğunda tübüler “cast”ler ve tübül atrofisi görülürken tüm biyopsilerin %10’unda tübül dejenerasyonu görülür (119, 120).

Kan Damarları

Bazı hastaların biyopsilerinde medial hipertrofi, intimal fibrotik kalınlaşma, hyalen değişiklikler, fibrinoid materyal ve nekrotizan vaskülit görülmektedir (116).

Elektron Mikroskopi

Elektron mikroskopi incelemesinde temel değişiklikler mezanjiyumda bulunur. Mezanjiyumda fokal proliferasyon alanları, matriks artışı ve elektron “dense” depozitler görülebilir. İmmünelektron mikroskopide bu depozitlerin İgA içerdiği saptanmıştır (121). Yapılan diğer bir çalışmada akut poststreptokokkal GN’de olduğu gibi subepitelyal depozitlerin görülebileceği bildirilmiştir (122).

İmmünflorasan Mikroskopi

İmmünflorasan incelemede en dikkat çekici bulgu granüler tarzda dominant veya “co-dominant” İgA depozitlerinin varlığıdır. Daha az oranda İgG ve immünglobulin M (İgM) depolanması görülebilir. İgA depozitlerin polimerik yapısını gösteren J zincirleri de görülebilir. Kompleman yolağının geç bileşenleri olan C3 ve properdine, C1q ve C4’ten daha fazla rastlanır. C1q boyaması eser miktardan daha fazla ise LN düşünülmelidir. Bu depozitler genelde mezanjiyal yerleşimlidir ancak bazı biyopsilerde segmental paramezanjiyal kapiller depozitlerin de olduğu bildirilmiştir (116).

2.5.7. Oxford Sınıflaması

İmmünglobulin A nefropatisi tüm dünyada en sık görülen glomüler hastalıklardan birisidir. Hastaların prognozunu belirlemek için proteinüri, hipertansiyon ve renal fonksiyon gibi klinik belirteçler önemli bir yer tutmaktadır. Son 25 yılda İgAN için bazıları semi-kantitatif bazıları da tek dereceli bir çok sınıflama sistemi oluşturulmuştur. Ancak bu sınıflama sistemlerinin prognozu belirlemede ciddi sınırlılıkları mevcuttur. Gerek sınıflamadaki bu sorunlar, gerekse prognozu belirlemek amacı ile yeni bir sınıflama sistemi oluşturulması gündeme gelmiştir. 2009 yılında “Working Group of the International IgA Nephropathy Network” ve “Renal Pathology Society” tarafından yayınlanan yazıda İgA nefropatisi için Oxford sınıflaması önerilmiştir (123).

Oxford sınıflamasının temel amacı klinik prognozu belirleyebilecek, standart bir histopatolojik sınıflama oluşturmaktır. İgA nefropatisinin klinikopatolojik yönünü anlamak için yapılan çalışmalarda bazı histolojik lezyonların prognostik önemi olduğu saptanmıştır. Örneğin klinik son noktası diyaliz/renal yetmezlik olan çalışmalarda tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve glomerüloskleroz gibi kronik

lezyonların histolojik olarak en güçlü prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan histolojik değişiklikler ile renal fonksiyon kaybı ve immünsüpresif ilaçlara yanıt parametrelerini korele eden çalışmalarda aktif glomerüler lezyonların (mezanjiyal, endokapiller veya ekstrakapiller proliferasyon, nekroz) en kayda değer prognostik faktörler olduğu saptanmıştır (124). Henoch-Schönlein nefriti değerlendirmesinde son yıllarda İgAN için oluşturulan Oxford sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Oxford sınıflaması.

Değişken	Tanım	Skor
Mezanjiyal hipersellülarite	<4 mezanjiyal hücre/mezanjiyal alan=0 4-5 mezanjiyal hücre/mezanjiyal alan=1 6-7 mezanjiyal hücre/mezanjiyal alan=2 >8 mezanjiyal hücre/mezanjiyal alan=3 (tüm glomerüllerin skorunun ortalaması alınır)	M0≤0.5 M1>0.5
Segmental glomerüloskleroz	Skleroza dahil olan tüm glomerül parçası	S0=yok S1=var
Endokapiller hipersellülarite	Lümeninde daralmaya yol açan, glomerüler kapillerde hücre sayısında artışa bağlı hipersellülarite	E0=yok E1=var
Tübüler atrofi/ İnterstisyel fibrozis	Tübüler atrofi veya interstisyel fibrozis (hangisi daha geniş bir yer tutuyorsa) olan kortikal alan yüzdesi	T0=%0-25 T1=%26-50 T2=>%50

Shima ve arkadaşları, İgAN tanısı ile izlenen 161 çocukta Oxford sınıflamasının validasyonunu araştırmışlardır. Çalışmadaki 13 yaşından küçük hastalarda mezanjiyal ve endokapiller hipersellülaritenin adolesan yaş grubundaki hastalara göre daha fazla görüldüğü belirtilmektedir. Histolojik bulgulara bakıldığında, en güçlü ilişki mezanjiyal hipersellülarite skoru ile endokapiller hipersellülarite arasında bulunmuştur. Tübüler atrofi/interstisyel fibrozis diğer patolojik lezyonlarla, kresent varlığı ise segmental glomerüloskleroz haricindeki lezyonlarla ilişkili bulunmuştur. Klinik verilere bakıldığında biyopsi sırasındaki proteinüri miktarı ile mezanjiyal skor, endokapiller hipersellülarite ve kresent yüzdesi arasında ilişki saptanmıştır. Yapılan “univariate” analizde mezanjiyal hipersellülarite, endokapiller hipersellülarite, tübüler atrofi ve kresent varlığının renal prognozu belirlemede çok önemli olduğu bulunmuştur. “Multivariate” analizde ise

mezanjiyal hipersellülarite, tübüler atrofi ve kresentin renal prognoz için daha önemli olduğu, segmental glomerülosklerozun renal prognozu belirlemede ciddi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Yazarlar Oxford sınıflamasında yer almasa da kresent varlığının prognoz için önemli bir parametre olduğunu belirtmişlerdir (125).

Konu ile ilgili Le ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya Çin'deki 7 merkezden toplam 218 İgAN'li çocuk hasta katılmıştır. Bu çalışmada tübüler atrofi/interstisyel fibrozis ve segmental glomerülosklerozun renal prognozu belirlemede çok önemli parametreler olduğu saptanmıştır. "Multivariate" Cox regresyon analizinde ise bu parametrelerden sadece tübüler atrofi/interstisyel fibrozisin renal prognozu belirlemede önemli olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (126).

2.5.8. Henoch-Schönlein Nefriti Patogenezi

Bir immün-kompleks hastalığı olan Henoch-Schönlein nefritinin tüm patojenik mekanizmaları ayrıntıları ile aydınlatılamamıştır. Ancak damar duvarlarında ve glomerüler mezanjiyal alanlarda İgA depolanmasının gösterilmesi bu hastalığın temelinde immün sistemdeki disregülasyonlar olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda Henoch-Schönlein nefriti tanısı ile izlenen hastalarda serum İgA ve İgA içeren immün-kompleks düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (127).

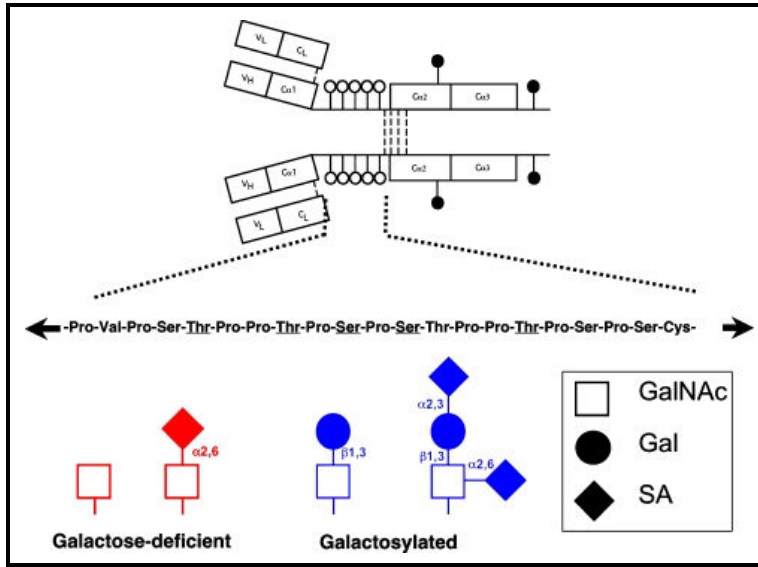
İnsanda İgA, serumda ve mukozal immünitinin fonksiyonlarında önemli bir rol oynayan mukozal sekresyonlarda bulunmaktadır. Temelde İgA'nın İgA1 ve İgA2 olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. Bu alt tiplerden İgA1'de, İgA2'den farklı olarak menteşe bölgesinde yer alan ve CH1 ile CH2 bölümlerini birleştiren (Fab ve Fc bölümleri arasında yer alan) 13 aminoasit bulunmaktadır. Her iki İgA alt tipi plazma hücreleri tarafından 155 kD protein olarak sentezlenir ve iki alfa ağır zinciri ve iki γ hafif zincirinden oluşur. Dimerlerden oluşan bu yapı birbirine J zinciri ile bağlanır (104).

Mukozal İgA, ağırlıklı olarak polimerik yapıda ve %60'ı İgA2 iken serum İgA temelde İgA1 yapısında ve %90'ı monomerik yapıdadır (90). Henoch-Schönlein nefritinde mezanjiyal depozitler polimerik yapıda İgA1 içerir (128, 129). Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda hem HSP'li hem de HSP nefritli hastalarda serum İgA düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (130). Brezilya'dan yapılan retrospektif bir çalışmada HSP'li hastaların sadece %40'ında

başlangıçta artmış serum İgA düzeylerinin olduğu gösterilmiştir. Ancak nefrit olan ve olmayan HSP'li hastalarda İgA düzeylerinde farklılık saptanmamıştır (131). Diğer taraftan İgA düzeyinin yüksek olduğu multipl myeloma hastalarında nadiren HSP gelişmesi patofizyolojide yüksek serum düzeyi dışında başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (132).

İmmünglobulin A1'in Anormal Glikozilasyonu ve Henoch-Schönlein Nefritindeki Rolü

Konu ile ilgili son 20 yılda yapılan çalışmalarda hem serumda hem de glomerüler immün depozitlerin yapısında yeteri kadar galaktozillenmemiş İgA1'in olduğu gösterilmiştir. Bu önemli gözlem Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerindeki hasta popülasyonları üzerinde yapılan çalışmalarda da doğrulanmıştır. İmmünglobulin A1, 17 aminoasitlik menteşe bölgesine 6 O-glikan zincirinin eklenmesi ile ko/post-translasyonel modifikasyona uğrar. Bu zincirler serin veya treonin rezidülerine O bağlantısı ile bağlanarak N-asetilgalaktozamini (GalNAc) oluşturur. Galaktoz GalNAc'a C1GalT1 ("core" 1 β 1,3 galaktoziltransferaz) adı verilen enzim ile bağlanır. Bu bağlanmanın doğru katlanma ve stabilitesini sağlamak için Cosmc ("core" 1 β 1,3 galaktoziltransferaz moleküler "chaperone"u) adı verilen bir "chaperone"a gereksinim vardır. Galaktoz rezidüsü; α 2, 3 konfigürasyonunda, GalNAc ise α 2, 6 konfigürasyonunda sialize edilir. Sialik asidin (N-asetilnöraminik asit, NeuNAc) GalNAc'la birleşmesi, yeni galaktoz rezidülerinin eklenmesini engellediği öne sürülmüştür (131). Bu noktadan hareketle α 2, 6 sialiltransferaz enzimi, az galaktozillenmiş İgA1-O-glikoform oluşumunda çok kritik bir öneme sahiptir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda C1GalT1 ve/veya Cosmc maddelerindeki azalma veya GalNAc'ın α 2, 6 sialiltransferaz enzimi ile aşırı sialillenmesinin zayıf galaktozillenmenin nedeni olduğu öne sürülmüştür (133-137) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. İmmünglobulin A1'in O-glikozilasyonu (127 numaralı referanstan alınmıştır).

Konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda da ailesel ve sporadik İgAN'li hastaların hastalıktan etkilenmemiş yakınlarında yüksek oranda az galaktozillenmiş İgA1 varlığı olmasına rağmen fenotipik olarak hastalık görülmemesi patofizyolojide rol olan başka faktörlerin olduğunu düşündürmektedir (137).

İmmünkompleks Oluşumu

Henoch-Schönlein nefriti ve İgAN temelde immün-kompleks hastalıklarıdır. Böbrekte depolanan immün-kompleksler dominant veya ko-dominant olarak mutlaka İgA1 içermektedir. Sıklıkla depolanan bu immünkompleksler diğer antikorları da bünyesinde barındırır. İgA1'in menteşe bölgesindeki yapıların değişikliğe uğramasının İgA1 molekülünün yapısında konformosyonel bir değişikliğe yol açarak epitoplari oluşturduğu ve bu epitoplari antijenik hedefler haline gelerek antikor oluşumuna yol açtığı öne sürülmüştür (138-140). Bu hedeflere yönelik otoantikor ve immünkompleks oluşumuna ait tetiğin nasıl çekildiğine dair net bir bilgi yoktur. Bu konu ile ilgili İgAN'li hastalarda yapılan iki genom boyu assosiasyon çalışmasında ilgili HLA bölgelerinde hastalığa eğilim yaratan allellerin varlığının hastalık gelişmesine neden olduğu öne sürülmüştür (141, 142).

Polimerik yapıdaki İgA1, anti-glikan İgA1 veya İgG tarafından tanınır ve kanda dolaşan immünkompleksler oluşur (143, 144). Oluşan bu

immüno komplekslerin boyutlarından dolayı karaciğerdeki asialoglikoprotein reseptörü tarafından daha az oranda katabolize edilir. Gerek İgA sentezinin artması gerek serumdan İgA temizlenmesinin azalması İgA immün kompleks depolanmasının temel mekanizmalarıdır (145).

Henoch-Schönlein Purpuradaki Renal Hasar Mekanizmaları

Az galaktozillenmiş İgA1 içeren immün komplekslerin glomerüllerde depolanması Henoch-Schönlein nefritinde renal hasarı başlatan temel olaydır. Böbrekte depolanan immüno komplekslerin İgA hariç diğer bileşenlerini anlamaya yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda İgA içeren immüno komplekslerin yapısında aynı zamanda İgG de olduğu belirtilmiştir. İmmüno kompleks yapısındaki bu İgG'lerin, Henoch-Schönlein nefriti hastalarında İgAN'li hastalara göre daha fazla olduğu da gösterilmiştir (146, 147). Benzer şekilde HSP nefrit hastalarında böbrekte İgM depozitlerinin varlığı da gösterilmiştir (148). Bu bilgilere rağmen İgA dışındaki immüno globulinlerin Henoch-Schönlein nefritinin patogeneziindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. İmmüno globulin yapısında yer alan kappa ve lambda gibi bileşenlerin de Henoch-Schönlein nefriti hastalarında glomerüler depozitlerin yapısında olabileceği gösterilmiştir. İmmüno globulin A nefropatili hastalarının glomerüler yapısında lambda hafif zincirleri kappa hafif zincirlerinden daha fazla bulunmaktadır (149). Diğer taraftan Henoch-Schönlein nefriti hastalarında lambda hafif zincirlerinin kappa hafif zincirlerine oranı görece eşittir (150).

Kompleman Yolaklarının Henoch-Schönlein Nefriti Gelişimindeki Rolü

Mezanjyumdaki az galaktozillenmiş İgA1'in immüno komplekslerin kompleman yolağını aktive ederek inflamasyonu ve hasarlanmayı artırdığı bilinmektedir. Henoch-Schönlein purpura nefritli bazı hastalarda hipokomplementemi bildirilmiştir. Bu durum genellikle geçicidir ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili değildir (151). Mezanjyumda yer alan immüno komplekslerin yapısında C1q ve C4 olmaksızın C3 ve properdin olması alternatif yolağın aktif olduğunu düşündürmektedir (152). Ancak konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda hem Henoch-Schönlein nefriti hem de İgAN'li hastalarda lektin yolağının da aktif olduğuna işaret eden bulgular da mevcuttur. Kompleman sisteminin bu 3. kolu

mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ile başlamaktadır. Mannoz bağlayıcı lektin, MBL-ilişkili serin proteaz (MASP-1), MASP-2 ve MASP-3 ile birlikte kompleksler oluşturmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda İgAN'li hastalarda kompleman aktivasyonunun hem alternatif hem de lektin yolakları üzerinden olduğu gösterilmiştir (153, 154).

Bir diğer kompleman ilişkili protein olan pentraksin 3'ün (PTX3) GN'li hastaların böbrek dokularında arttığı gösterilmiştir. İmmünglobulin A nefropatili hastaların böbrek dokularında endotelial ve mezanjiyal hücrelerde PTX3'ün arttığı gösterilmiştir. Diğer glomerülopatili hastaların böbrek dokularında glomerülde PTX3'ün negatif olması İgAN patofizyolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Tümör nekrozis faktör- α ve İgA ile uyarılan kültür ortamındaki insan mezanjiyal hücrelerin PTX3 sentezlediği ve rekombinan PTX3 için özel bağlanma noktaları oluşturduğu gösterilmiştir (155). Bu gözlemler PTX3'ün İgAN'de ve muhtemelen Henoch-Schönlein nefritinde potansiyel rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Lenfositlerin ve Makrofajların Henoch-Schönlein Nefriti Patogenezindeki Rolü

Az galaktozillenmiş İgA1 yapısındaki immünkomplekslerin mezanjiyal alanda depolanması buradaki mezanjiyal hücreleri aktive eder. Bu aktivasyon makrofaj ve lenfositlerin çoğalmasını, inflamatuvar ve profibrojenik sitokinlerin üretimine yol açar. Kawasaki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Henoch-Schönlein nefriti hastalarında glomerülde makrofajların birikmesinin kötü prognoz belirteci olduğu ortaya konulmuştur (152).

Son yıllarda T hücre alt gruplarının Henoch-Schönlein nefritindeki rolünü anlamaya yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların bazılarında "high soluble" İL-2 reseptörünün ve Th1 yolağının daha önemli olduğu vurgulanmıştır (156, 157). Konu ile ilgili bazı çalışmalarda da eozinofil aktivasyonunun patogenezde rol aldığı öne sürülmüştür. Namgoong ve arkadaşları HSP ve İgAN'li hastalarda serum eozinofil katyonik protein (ECP) düzeylerini karşılaştırmışlardır. Serum ECP düzeyleri HSP hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada HSP hastaları normal idrar bulguları olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldığında, anormal idrar bulguları olan grupta ECP düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan

İgAN'li hastalar ile kontrol grubunun serum ECP düzeyi arasında fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar eozinofil aktivasyonunun HSP patogenezinde rolü varken İgAN'de rolü olmayabileceğini düşündürmektedir (156). Tsuraga ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada proteinürisi olan Henoch-Schönlein nefriti hastalarında idrarda T-bet (Th1 transkripsiyon faktörü) ve GATA-3 (Th2 transkripsiyon faktörü) mRNA ekspresyonuna bakılmıştır. Çalışmaya dört ISKDC “Grade” IIIa ve dört ISKDC “Grade” IIIb hastası katılmıştır. Bu hastalara tedavi başlanmadan önce, sabah ilk idrar örneğinde T-bet ve GATA-3 mRNA ekspresyonlarına bakılmıştır. Tüm hastalarda T-bet ekspresyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan GATA-3 ekspresyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hastaların histolojik olarak elde edilen aktivite ve kronisite indeksleri ile GATA-3 ve T-bet ekspresyonları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak T-bet ekspresyonu ile idrar protein/kreatinin oranı ile pozitif, serum total protein düzeyi ile negatif ilişki bulunmuştur. Bu klinik parametrelerle GATA-3 ekspresyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Hastalara immünsüpresif tedavi verildikten sonra T-bet ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. Bu gözlemler akut dönemde Th1 yolağının daha aktif olduğu şeklinde yorumlanmıştır (158).

Diğer taraftan Henoch-Schönlein nefritinde Th2 yolağının daha aktif olduğuna dair çalışmalar da vardır. Örneğin Davin ve arkadaşlarının çalışmasında 16 İgAN'li hasta ve 22 Henoch-Schönlein nefriti hastasının İgE düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan hastalarda artmış serum İgE düzeyi insidansının Henoch-Schönlein nefriti olan grupta İgAN'li hastalara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Yazarlar İgA içeren immükomplekslerin dermal ve intestinal mast hücrelerini uyararak lokal İgE üretimini artırmış olabileceğini ve Th2 yolağının Henoch-Schönlein nefriti gelişmesinde daha ön planda olduğunu öne sürmüşlerdir (159).

Son yıllarda Th17 yolağının gündeme gelmesi ile birlikte tüm T hücre alt gruplarının hastalık patogenezindeki rolü araştırılmıştır. 2011 yılında Li ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akut HSP tanısı almış 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Renal komplikasyonlar; hematüri (>10 kırmızı küre/HPF) ve/veya

proteinüri (≥ 150 mg/gün) ve/veya serum kreatinin konsantrasyonunun $\geq 133\mu\text{mmol/L}$ olması olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya katılan hastalardan 17 tanesinin renal komplikasyonu vardır. Bu hastaların periferdeki T hücre alt gruplarının, transkripsiyon faktörlerinin, sitokin ekspresyon (mRNA) oranı ve plazma sitokin konsantrasyonları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak Th2 ve Th17 oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Transkripsiyon faktörlerine bakıldığında HSP hastalarında Th2 yolağının transkripsiyon faktörü olan GATA-3 ve Th17 yolağının transkripsiyon faktörü olan ROR- γ t'nin kontrol grubuna göre daha yüksek miktarda bulunduğu belirtilmiştir. Diğer transkripsiyon faktörlerinden FOXP3 (Treg) ve T-bet (Th1) ekspresyonunun ise kontrol grubundan farklı olmadığı belirtilmiştir. Sitokin ekspresyonuna bakıldığında HSP'li hastalarda İL-4, İL-5, İL-13 (Th1 sitokinleri), İL-17A, İL-17F (Th17 sitokinleri) mRNA transkripsiyon düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Plazma sitokin konsantrasyonlarına bakıldığında HSP'li hastalarda İL-4, İL-17 ve İL-6 konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Yazarlar bu sonuçların akut HSP'de Th2 ve Th17 yolaklarının anormal aktivasyonuna işaret ettiğini belirtmiştir (160).

Yen ve arkadaşlarının çalışmasında ise 30 HSP'li hastada Th17 yolağının rolü araştırılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların özelliklerine bakıldığında sadece 6 hastada renal tutulum (mikrohematüri ve/veya hafif proteinüri) olduğu belirtilmiştir. Tüm hastalarda eklem yakınmaları ve GİS bulguları altı haftada tedavi gereksinimi olmaksızın geçmiştir. Henoch-Schönlein purpura hastalarında serum İL-17 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yardımcı T hücre 17 yolağına ait bir diğer sitokin olan İL-23 düzeyi ise hasta ve kontrol grubunda farklı bulunmamıştır. Çalışmanın alt grup analizinde artralji/artrit olan ve olmayan, GİS tutulumu olan ve olmayan veya renal tutulum olan ve olmayan hasta gruplarında serum İL-17 düzeyleri farklı bulunmamıştır. Periferik kan mononükleer hücrelerinde Th17 ve Th1 hücre içi boyanma yüzdelere bakıldığında akut HSP'de Th17 hücrelerinin kontrol grubuna göre daha fazla iken Th1 hücre yüzdesinin kontrol grubu ile aynı olduğu bulunmuştur. İntrasellüler boyanma özelliklerine ek olarak periferik kan mononükleer hücrelerin kültür süpernatantları değerlendirildiğinde

HSP'li hastalarda İL-17 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuşken, İFN-gamma düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubunda fark bulunmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarında, İL-17'nin stabilizasyonunu sağlayan İL-23 sitokini açısından fark bulunamaması, hastalık süresinin kısa süreli olmasını açıklayabileceği belirtilmiştir (161).

Sözü geçen bu çalışmaların tamamında Henoch-Schönlein nefritinin patogenezi aydınlatmaya yönelik idrar mRNA ekspresyonu, serum sitokin düzey ölçümü, serumdaki yardımcı T hücre alt grupları yüzdelere bakılmıştır. Ancak inflamasyonun geçtiği asıl yer olan böbrek dokusunda hangi T hücre alt grubunun daha önemli olduğu ve klinik parametrelerle ilişkisini araştıran çalışma mevcut değildir.

Henoch-Schönlein Nefriti Patogenezindeki Diğer Olası Mekanizmalar

Masuda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bir grup A streptokokal antijen olan nefrit ilişkili plazmin reseptörünün (NAP1r) Henoch-Schönlein nefriti patogenezinde rolü olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış 33 Henoch-Schönlein nefriti hastasının %30'unda segmental veya global NAP1r antijen depozitlerinin olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan HSP dışı glomerüler hastalığı olan (yarısı İgAN hastası) grupta ise hastaların %3'ünde bu ekspresyonun olduğu belirtilmiştir (162).

Kawasaki ve arkadaşlarının çalışmasında ise HSP'li hastalarda daha yüksek ECP ve İL-5 düzeyinin olduğu gösterilmiştir (163). Henoch-Schönlein nefriti patogenezinde çalışılan bir diğer konu ise α -düz kas aktini (α -SMA) ve hepatosit büyüme faktörü reseptörü olan c-Met'tir. Kawasaki ve arkadaşlarının çalışmasında biyopsi ile Henoch-Schönlein nefriti tanısı kanıtlanmış 35 hasta 3 gruba ayrılmıştır: 1) ISKDC grup II veya daha düşük dereceli Henoch-Schönlein nefriti hastaları, 2) ISKDC grup III ve daha yüksek dereceli ve iyi prognoz gösteren Henoch-Schönlein nefriti hastaları, 3) ISKDC grup III ve daha yüksek dereceli ve kötü prognoz gösteren Henoch-Schönlein nefriti hastaları. İzlemde grup 2 ve 3'teki hastalara birden fazla biyopsi yapılmıştır. Kresenti olan Henoch-Schönlein nefriti hastalarında glomerüler ve interstisyel alanda α -SMA ve glomüler c-Met boyamasının daha fazla olduğu gösterilmiştir. İkinci biyopside α -SMA boyamasının kötü prognozlu hastalarda daha fazla olduğu bulunmuştur (164).

2.5.9. Henoch-Schönlein Purpura Tedavisi

Hastalığın seyrine bakıldığında genellikle herhangi bir tedaviye gereksinim kalmadan kendiliğinden rezolüsyona uğradığı görülür. Hastalığın iyileşme dönemindeki belirti kontrolü için belli aralıklarla kontrole çağrılır. Hastalığın seyrini etkilemediği bilirse de akut artralji ve karın ağrısı yakınması olan hastalara yatak istirahati gerekebilir (90).

Cilt Tutulumunun Tedavisi

Vaskülitik deri bulguları nadiren tedavi gerektirir. Özellikle büllöz lezyonların varlığında steroid kullanımının başarılı sonuçları olduğu öne sürülmüştür. Steroid “sparing” ajanlar olan kolşisin ve dapson tedavileri de cilt tutulumunda önerilen diğer tedavilerdir (165). Maguiness ve arkadaşlarının çalışmasında büllöz deri lezyonları olan 6 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %70’inin GİS tutulumları, %65’inin artraljisi ve %5’inin böbrek tutulumunun olduğu belirtilmiştir. Yazarlar sonuç kısmında büllöz deri lezyonlarının hastalığın prognozunu değiştirmedeği sonucuna varmışlardır (166).

Eklem Tutulumunun Tedavisi

Eklem tutulumun genellikle steroid-dışı anti-inflamatuvar tedavilere iyi yanıt verir. Ronkainen ve arkadaşlarının 171 hastalık randomize kontrollü çalışmasında, hastalar iki kola ayrılmıştır. Birinci koldaki hastalara steroid tedavisi (2 hafta 1mg/kg/gün, sonraki iki haftada azalan dozda), diğer koldaki hastalara ise plasebo vermişlerdir. Steroid alan grupta eklem bulgularının ciddiyeti ve ağrı süresinde azalma eğilimi gözlenmiştir (167).

Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tedavisi

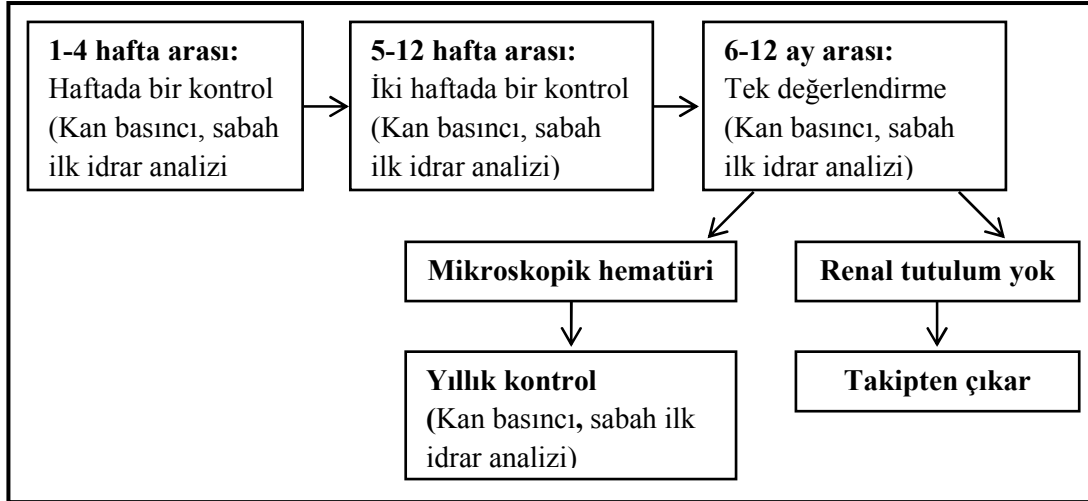
Ciddi GİS tutulumu varlığında karın ağrısı ve kusma sık görülen belirtilerdir. Ciddi karın ağrısı veya kusma durumlarında intravenöz sıvılar ve oral alımın kesilmesi gerekebilir. Çok ağır GİS tutulumu olan hastalarda ise parenteral nütrisyon kullanılır. Ciddi karın ağrısı veya kanama (hematemez, melena veya taze kan içeren dışkı) durumunda hemodinamik durumun yakın izlemi çok önemlidir (90). Gastrointestinal sistem tutulumunun tedavisinde steroidler uzun süredir kullanılmaktadır. Rosenblum ve arkadaşlarının çalışmasında, HSP ve GİS tutulumu olan 101 hasta değerlendirilmiştir. Steroid tedavisi (2 mg/kg/gün) verilen 57 hastanın

44'ünün (%77'si) yakınmaları steroid tedavisi başladıktan sonraki 24 saat içinde, başlangıçta steroid tedavisine yanıt vermeyen 13 hastanın ise steroid dozu arttırıldıktan sonraki 24 saat içinde yakınmaları gerilemiştir (168). Steroid tedavisi almayan grupta ise GİS bulguları ortanca beş gün boyunca sürmüştür. Reinher ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında ise GİS tutulumu olan HSP hastalarında steroid tedavisi alanlarda belirtilerin daha kısa sürede düzeldiği belirtilmiştir (169). Ronkainen ve arkadaşlarının çalışmasında steroid alan grubun daha az ağrısı olduğu ve GİS belirtilerinin daha kısa sürdüğü belirtilmiştir (167).

Gastrointestinal sistem tutulumu olan HSP hastalarında ciddi abdominal patoloji dışlandığında (Örn. intususepsiyon), 1 mg/kg/gün dozunda (maksimum 60 mg/gün) prednizolon verilmelidir. Diğer ciddi GİS tutulumlarının varlığında da (Örn. protein kaybettirici enteropati) steroid kullanımı endikedir. Gastrointestinal sistem tutulumunda ciddi vakalarda immünglobulin infüzyonu, intravenöz metilprednizolon ve plazma değişimi tedavilerinin başarılı kullanımı ile ilgili raporları da mevcuttur (170-172).

Böbrek Tutulumunun Tedavisi

Hastalığın seyri boyunca %30-60 hastada böbrek tutulumu görülür. En sık idrar bulgusu mikroskopik hematüridir. Bazı durumlarda proteinüri de eşlik edebilir. Proteinüri miktarı eser düzeyden nefrotik düzeye kadar uzanabilir. Makroskopik hematüri de görülebilecek bir diğer bulgudur. Hastaların %90'ında akut başlangıçtan sonraki 8 hafta içinde, %97'sinde ise ilk 6 ayda böbrek tutulumu görülür (173). Bu nedenle hastalar bu iyileşme döneminde yakın takip edilmelidir. Tizard ve arkadaşlarının çalışmasında böbrek tutulumu olan hastaları erken dönemde tanımlamak için bir takip algoritması geliştirilmiştir (90) (Şekil 2.5). Nefrit açısından risk faktörleri; hastalığın geç yaşta başlaması, persistan döküntü, proteinüri varlığı (>20 mg/m²/st), HSP'nin tekrar etmesi ve ciddi karın ağrısı olmasıdır (174). Hastaların yalnızca %1-3'ü son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Hastalığın uzun dönem prognozunu başlangıçtaki böbrek tutulumu belirler. Konu ile ilgili yapılan "multi variant" analizlerde birinci yıldaki proteinüri ve ISKDC derecesinin kötü prognoza sahip hastaları belirlemede en önemli belirteçler oldukları öne sürülmüştür (175).



Şekil 2.5. Henoch-Schönlein nefriti hastalarının saptanması ve izlemi (Vizitlerden herhangi bir zamanda hipertansiyon, proteinüri veya makroskopik hematüri saptanırsa acil olarak birincil ve ikincil nedenler değerlendirilmelidir) (90 nolu referanstan Türkçeye çevrilmiştir).

Henoch-Schönlein nefriti hastalarının yönetimindeki temel sorunlardan birisi de renal tutulumun ciddiyetini belirlemek ve hastanın prognozunu tahmin etmektir. Goldstein ve arkadaşlarının 78 hastalık çalışmasında klinik bulguların ciddiyeti ve histolojik özelliklerinin prognoz ile ilişkili olduğu ancak hiçbir faktörün tek başına prognozun prediktif belirleyicisi olmadığı belirtilmiştir (176). Sistemik bir derlemede uzun dönem renal yetmezlik rölatif riskinin nefritik-nefrotik prezentasyonda mikroskopik hematüriye göre 11,9 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (177). Ancak bu bilgilere rağmen ciddi klinik prezentasyonu olanların da tamamen iyileşebileceği bilinmektedir. Bu nedenle histolojik özellikler klinisyene tedavi konusunda yardımcı olmaktadır. Henoch-Schönlein purpuralı hastalarda biyopsi endikasyonları Tablo 2.4'te verilmiştir (90).

Tablo 2.4. Henoch-Schönlein purpuralı hastalarda böbrek biyopsisi endikasyonları.

- Başvuruda akut renal yetmezlik/nefritik sendrom
- Normal renal fonksiyona sahip hastalarda nefrotik sendromun dört hafta devam etmesi
- 4-6 haftada nefrotik düzeyde proteinüri varlığı (spontan düzelmiyorsa)
- 3 ay boyunca sebat eden proteinüri (protein/kreatinin oranının >100 mg/mmol)

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler T hücre çoğalmasını, T hücre aracılıklı immüneyi, sitokin gen transkripsiyonunu (İL-1, İL-2, İL-6, İFN-gamma, TNF- α genleri) inhibe eder. Henoch-Schönlein nefritli hastaların çoğunda normal renal fonksiyon ile birlikte mikroskopik hematüri, hafif proteinüri gibi idrar bulguları vardır. Bu hastalara steroid tedavisi verilmesi gerekmemektedir (152).

Tanı anında başlanan profilaktik erken steroid tedavisinin renal prognoz ile ilişkisine ait birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında tanı anında renal tutulumla ilişkin bulguları olmayan hastalara 7-21 gün süre boyunca 1-2,5 mg/kg/gün boyunca oral steroid tedavisi verilmiştir. Bu çalışmalarda yazarlar steroid tedavisi alanların tedavi almayan gruba göre daha düşük nefropati insidansına sahip olduklarını belirtmişlerdir (178, 179). Ancak konu ile ilgili bu ilk gözlemlerden sonra diğer retrospektif gözlemsel çalışmalar akut dönemde steroid tedavisi verilenlerde gelecekteki nefrit gelişiminin tedavi verilmeyenlere göre farklı olmadığını ortaya koymuştur (180, 181). Konu ile ilgili Bayrakçı ve arkadaşlarının çalışmasında GİS ve/veya artrit nedeni ile kısa süreli (2-3 hafta) steroid tedavisi verilen 61 HSP hastası ile tedavi verilmeyen 96 hasta karşılaştırılmıştır. Hastaların 10 aylık izlemi boyunca tedavi grubunda %28, tedavi verilmeyen grupta ise %19 oranında Henoch-Schönlein nefriti gelişmiştir (181). Yine bu görüşü destekler nitelikteki bir randomize kontrollü çalışmada erken steroid tedavisinin nefrit gelişimini azaltmadığı gösterilmiştir (167, 182). Konu ile ilgili beş randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde (789 hasta) 2-4 hafta steroid tedavisi alanlarla almayan hastaların renal komplikasyon geliştirme açısından birbirinden farklı olmadığı ortaya konulmuştur. Bu bilgiler ışığında “Kidney Disease: Improving Global Outcome” (KDIGO) 2012 önerilerinde Henoch-Schönlein nefritini önlemek için kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir (Kanıt düzeyi 1B) (173, 183).

Orta Derecede Ciddi Henoch-Schönlein Nefritinin Tedavisi

Kresentik olmayan Henoch-Schönlein nefritinin tedavisi için çok çeşitli tedavi protokolleri ve tedavi şekilleri önerilmiştir. Dixit ve arkadaşlarının çalışmasında biyopsi ile Henoch-Schönlein nefriti tanısı alan 3 çocuğa anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) ve balık yağı verilmiştir. Ve birkaç haftalık tedaviden sonra proteinüri miktarında ciddi azalma gözlenmiştir (184). Kawasaki ve

arkadaşlarının çalışmasında metilprednizolon ve ürokinaz “pulse” tedavisi verilen 56 hastanın uzun dönem prognozuna bakılmıştır. Tedavinin altıncı ayında ortalama protein düzeyinin tedavi öncesi döneme göre azaldığı belirlenmiştir. Tedavi öncesi dönemdeki hiperkoagülabl durumun ürokinaz tedavisi sonrasında azaldığı saptanmıştır. Bu tedavi protokolü ile birlikte aktivite indeksinin ilk biyopside $4,1 \pm 1,9$ 'dan ikinci biyopside $2,5 \pm 1,7$ 'ye indiği ancak kronisite indeksinde bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (185). Yine kortikosteroidler ile birlikte kullanılan azatioprin, siklofosfamid ve siklosporin ve plazma değişim tedavilerinin iyi sonuç verdiği dair gözlemsel çalışmalar vardır. Onyedici çocuğun (ISKDC “Grade” II ve III) katıldığı bir çalışmada 1 yıllık mikofenolat mofetil (MMF) ve azatioprin (AZA) tedavileri karşılaştırılmıştır. Mikofenolat mofetil ile tedavi edilen 10 hastanın tamamında ve AZA ile tedavi edilen sekiz hastanın altısında proteinüri kaybolmuştur. Bir yılın sonunda MMF ile tedavi edilen yedi hastada ve AZA ile tedavi edilen beş hastada histolojik değişiklikler regresyona uğramaya başlamıştır. Bu çalışmada hastalar altı ay boyunca steroid tedavisi alırken hiçbir hasta ACEi almamıştır (186). Konu ile ilgili KDIGO önerilerinde ACEi veya ARB tedavisine rağmen proteinürisi $>1 \text{ g/gün}/1,73 \text{ m}^2$ olan grubun (glomerüler filtrasyon hızı $>50 \text{ ml/dk}/1,73 \text{ m}^2$) 6 aylık kortikosteroid tedavisi almaları gerektiği belirtilmiştir (Kanıt düzeyi 2D) (173).

Kresentik Henoch-Schönlein Nefritinin Tedavisi

Kresentik Henoch-Schönlein nefritinin tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı tedavi protokolleri önerilmiştir. Bergstein ve arkadaşlarının 21 hastalık çalışmasında kortikosteroid ve AZA kombinasyonu ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (187). Iijima ve arkadaşlarının 14 hastalık (“Grade” IV, V) çalışmasında prednizolon, siklofosfamid, heparin/varfarin, dipiridamol kombinasyonunun başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir (188). Flynn ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında 12 hasta (medyan yaş 9 yıl) değerlendirilmiştir. Hastaların hepsinin nefrotik düzeyde proteinürisinin olduğu ve 10 hastanın böbrek biyopsisinde kresent olduğu belirtilmiştir. Hastalarda yüksek doz kortikosteroid ve siklofosfamid kombinasyon tedavisinin proteinüriyi ciddi oranda azalttığı belirtilmiştir (189). Kawasaki ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar (en az ISKDC “Grade” IVb) iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba metilprednizolon ve ürokinaz “pulse” tedavisi, ikinci

gruba ise metilprednizolon, ürokinaz ve siklofosfamidden oluşan üçlü tedavi verilmiştir. Birinci gruptaki hastaların proteinüri miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmazken ikinci grupta kullanılan ilaç kombinasyonu proteinüriyi anlamlı bir şekilde azaltmıştır (190). Son vizitte üçlü ilaç kombinasyonu kullanan hiçbir hastada kalıcı nefropati veya renal yetmezlik gelişmemiştir. Ronkainen ve arkadaşlarının çalışmalarında ise ciddi Henoch-Schönlein nefriti olan yedi çocuk hastada (ikisi hızlı ilerleyici GN) siklosporin tedavisinin sonuçları araştırılmıştır. Çalışmaya katılan hastalardan dördü stabil remisyonunda kalmış (takip süresi altı yıl) ve böbrek fonksiyonları korunmuştur. Geri kalan üç hastanın izleminde siklosporin bağımlı oldukları görülmüştür (191). Bergstein ve arkadaşlarının 21 hastalık çalışmasında AZA ve steroid kombinasyonun kresentik Henoch-Schönlein nefritinde başarılı olduğu öne sürülmüştür (187). Shin ve arkadaşlarının 20 hastalık çalışmasında 10 hastaya AZA ve steroid kombinasyonundan oluşan tedavi (sekiz ay), 10 hastaya da sadece steroid tedavisi verilmiştir. Steroid ve AZA kombinasyonunun histopatolojik özellikleri düzelttiği ve klinik gidişi iyileştirdiği belirtilmiştir. Konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda da MMF, mizoribin gibi ilaçların tedavideki yeri araştırılmıştır (192-195).

2012 yılında yayınlanan KDIGO önerilerinde nefrotik sendromu olan kresentik Henoch-Schönlein nefriti ve/veya böbrek fonksiyonlarının bozulduğu durumların İgAN gibi tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiştir (173).

Henoch-Schönlein Nefritinde Plazma Değişiminin Rolü

Henoch-Schönlein nefriti tedavisinde plazma değişiminin (PD) rolüne ilişkin de çalışmalar vardır. Hattori ve arkadaşlarının çalışmasında hızlı ilerleyici GN'si olan ve PD tedavisi uygulanan 9 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya katılan hastalardan altısında herhangi bir tedaviye gereksinimi olmadan iyileşme görülmüştür. Bu çalışmada dört hasta tamamen iyileşmiş, iki hastanın son vizitte sadece mikroskopik hematürisi olduğu görülmüştür. Geri kalan üç hastanın ikisi son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemiş, birinde ise PD tedavisi bittikten sonra proteinüride artış görülmüştür (196). Kawasaki ve arkadaşlarının çalışmasında ise hızlı ilerleyici GN'si olan altı hastaya beş doz PD tedavisi sonrasında çoklu ilaç tedavisi (metilprednizolon, ürokinaz “pulse” tedavisi, oral prednizolon,

siklofosfamid, dipiridamol ve varfarin) uygulanmıştır. Son vizitte tüm hastalarda klinik düzelme görüldüğü bildirilmiştir (197).

Henoch-Schönlein nefritinde intravenöz immünglobulin ve tonsillektominin kullanımını ile de anekdotal çalışmalar vardır (198, 199).

Henoch-Schönlein Nefritinde Transplantasyon

Henoch-Schönlein nefriti böbrek nakli sonrası tekrar edebilen bir hastalıktır. Meulders ve arkadaşlarının çalışmasında nakilden beş yıl sonra rekürrens riskinin %35, rekürrense bağlı graft kaybının ise %11 olduğu belirtilmiştir. Hastalık rekürrensünün orijinal HSP hastalığının kısa sürmesi ile ilişkili olduğu, üçlü immünsüpresif tedavi ile ilişkili olmadığı, purpuranın kaybolmasında bir sene sonra yapılan nakillerde de ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (200).

HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Kesitsel bir araştırma olan bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi ve Romatolojisi Ünitesi'ne başvuran, HSP tanısı alan ve böbrek biyopsisi veya cilt biyopsisi yapılan 18 yaşından küçük çocuk ve adolesanları içermektedir. Hasta grubu klinik olarak HSP Ankara kriterlerini taşıyan, böbrek biyopsisi ile Henoch-Schönlein nefriti tanısı alan veya cilt biyopsisi ile HSP cilt tutulumu olduğu gösterilen ve immünohistokimyasal boyama için parafin blokta yeterli böbrek veya cilt dokusu olan 28 hastadan oluşturulmuştur. Sağlıklı kontrol grubuna Wilms tümörü nedeniyle yapılan nefrektomi materyalinde tümör içermeyen normal böbreğin örneklendiği parafin blokların mevcut olduğu 20 hasta ile çeşitli nedenlerle cilt biyopsisi yapılan ve patoloji saptanmayan 5 hasta alınmıştır. Ayrıca cilt biyopsilerinde lezyon dışı alan ile lezyonlu alanlar karşılaştırılmıştır. Henoch-Schönlein nefriti tanısı alan hastalar ISKDC sınıflamasına göre altı dereceye (I-VI) ayrılmıştır (116). Böbrek tutulumu olan HSP hastalarına bakıldığında, "Grade 2"de sekiz, "Grade 3"te 13 ve "Grade 5"te 1 hasta mevcuttu. "Grade 1" ve "Grade 4"te hasta bulunmamaktaydı. Hastaların dağılımı Tablo 3.1'de sunulmuştur.

Tablo 3.1. Henoch-Schönlein nefriti tanısı alan ISKDC sınıflamasına göre dağılımı.

ISKDC derecesi	Hasta Sayısı
2	1
2a	2
2b	5
3a	12
3b	1
5b	1

Hastaların hematoksilen eozin boyalı preparatları ışık mikroskopik olarak yeniden incelenerek, tüm preparatlara Oxford sınıflaması yapıldı. Her bir hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile böbrek biyopsileri incelenerek klinik ve patolojik korelasyon yapıldı. Çalışmaya dahil edilen, HSP böbrek tutulumu olan hastaların

dosyaları ve epikriz bilgileri incelenerek hastaların cinsiyetleri, doğum tarihleri, böbrek biyopsilerinin yapıldıkları yaşlar, döküntü, artrit, hematüri varlığı ve tipi (mikroskopik veya makroskopik), proteinüri varlığı ve miktarı, biyopsi tarihindeki kreatinin düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi, trombosit sayısı, böbrek biyopsisinin yapıldığı tarih, biyopsi sonucunda ISKDC derecesi, kresent varlığı ve yüzdesi, uygulanan tedaviler ve tedavi süreleri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen, HSP cilt tutulumu olan hastaların dosyaları ve epikriz bilgileri incelenerek hastaların cinsiyetleri, doğum tarihleri, cilt biyopsilerinin yapıldığı yaşlar, cilt biyopsisi yapıldığı tarihteki ESH, serum CRP düzeyi, trombosit sayısı, uygulanan tedaviler ve tedavi süreleri kaydedildi.

3.2. Histopatoloji

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna dahil kişiler saptandıktan sonra Pediatrik Patoloji arşivinden bu hastaların ve kontrol grubunun biyopsi materyallerine ait preparatlar ve parafin bloklar çıkarıldı. Her parafin bloktan Shandon Finesse ME (Thermo Scientific) marka mikrotom ve Feather A35 mikrotom bıçağı (Japonya) kullanılarak Histobond + (Marienfeld, Almanya) ve Objektträger (Isotherm, Almanya) polilizin kaplı lam üzerine, her lamda iki kesit bulunacak şekilde 5 mikrometre kalınlığında 12'şer kesit alındı. Kesitler bir gece oda sıcaklığında kurutulduktan sonra boyanana dek saklandı.

3.2.1. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Hasta ve kontrol gruplarının böbrek ve cilt biyopsilerinde FOXP3, IFN-gamma, İL-4 ve İL-17'ye karşı geliştirilmiş primer antikolar kullanılarak streptavidin-biotin peroksidaz yöntemiyle immünohistokimyasal boyama yapıldı. Boyamaya her gün aynı saatte başlandı ve günde 20 kesit boyandı. Her boyamada, her antikor için pozitif ve negatif kontrol (primer antikor yerine fosfat tamponlu salin solüsyonu (PBS) damlatılıp diğer boyama basamakları korunarak boyama yapıldı. Bir gece 60 °C'lik etüvde inkübe edilen parafin kesitler ksilol içinde 10 dakika bekledikten sonra %96'lık mutlak alkolden üç kez geçirilerek deparafinizasyon tamamlandı. Bu aşamadan sonra kesitlerin kurumamasına dikkat edildi. Lamalar distile suda yıkandıktan sonra antijen açığa çıkarma (antigen retrieval) işlemi için

mikrodalga fırında sitratlı tampon çözeltisi (pH: 6,0) içinde 700 Watt'da 3 kez 5 dakika inkübe edildi. Her 5 dakikanın sonunda sitratlı tampon çözelti miktarı kontrol edilerek dokuların kurumaması için sitrat çözeltisi eklendi. Bu işlemin ardından lamalar mikrodalga fırından çıkartılarak oda sıcaklığında 20 dakika daha beklendikten sonra distile suda yıkandı. FOXP3 ile boyamada deparafinizasyon, EDTA solüsyonu ile antijen açığa çıkarma ve protein bloke edici solüsyonları bir arada bulunduran Trilogy (Cell Marquel, katalog no: 92OP-07, USA) solüsyonu içinde düdüklü tencerede 15 dakika ısıtma işlemi yapıldı.

Endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için kesitler %3'lük hidrojen peroksit (H_2O_2) içinde bekletildikten sonra tekrar distile suyla yıkayıp PBS solüsyonuna alındı. Daha sonra lamalar PBS solüsyonundan çıkartılarak kesitlerin etrafı Dako Pen (Dako, Danimarka) kullanılarak çizildi. İlk olarak dokuların üzerini örtecek kadar protein bloke edici solüsyon (Blocking solution A, katalog no:85-9043, Invitrogen, Camarillo, CA, ABD) damlatılarak 10 dakika bekletildikten sonra yıkanmadan üzerindeki solüsyon silkelenerek dokuyu örtecek kadar primer antikor damlatıldı (yaklaşık 20 μ L). Bu aşamadan hemen önce primer antikor, antikor seyreltici solüsyonla (Antibody diluent reagent solution, Katalog no: 00-3118, Invitrogen, Camarillo, CA, ABD) önceden belirlenen oranda karıştırılarak seyreltildi. Vorteks karıştırıcıda primer antikor ve seyreltici solüsyonunun birbiriyle homojen biçimde karışması sağlandı. Kullanılan primer antikorlar, dilüsyonları ve pozitif kontrol dokuları Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. FOXP3, IFN-gamma, İL-4 ve İL-17 immünohistokimyasal boyamalarda kullanılan primer antikorların özellikleri.

Antikorun adı	Katalog numarası	Üretici firma	Antikorun tipi	Dilüsyon oranı	Pozitif kontrol dokusu
IFN-gamma	ab25101	Abcam Inc, Cambridge, MA, ABD	Tavşan poliklonal IgG	1:30	Tonsil
İL-4	ab9622	Abcam Inc, Cambridge, MA, ABD	Tavşan poliklonal IgG	1:80	Tonsil
İL-17	sc7927	Santa Cruz Biotechnology Inc, California, ABD	Tavşan poliklonal IgG	1:50	Plasenta
FOXP3	ab20034	Abcam Inc, Cambridge, MA, ABD	Fare Monoklonal IgG1	1:100	Tonsil

Negatif kontrol kesitleri PBS damlatılarak oda sıcaklığında, nemli ve kapalı bir ortamda 60 dakika inkübe edildi. Bu sürenin sonunda tüm preparatlar PBS ile 15 dakika yıkandı. Bu basamağın ardından geniş spektrumlu ikincil antikor (Broad spectrum secondary antibody B, Katalog no: 85-9043, Invitrogen, Camarillo, CA, ABD) solüsyonu dokuların üzerini kapatacak şekilde damlatılarak oda sıcaklığında ve nemli ortamda 20 dakika bekletildi. Ardından preparatlar PBS içinde 15 dakika bekletildi. Daha sonra HRP-Streptavidin (Horseradish peroksidaz, HRP-Streptavidin C, Katalog no 85-9043, Invitrogen, Camarillo, CA, ABD) solüsyonu preparatların üzerine damlatılarak oda sıcaklığında ve nemli ortamda 20 dakika daha bekletildikten sonra PBS içine alınarak 15 dakika tutuldu.

DAB (3,3-Diaminobenzidine) kromojen (ScyTek Laboratories, Katalog no: ACB030, Utah, ABD) DAB substrat çözeltisiyle (Dab substrate ScyTek Laboratories, Katalog no: ACC125, Utah, ABD) 1 damla:1 ml olacak şekilde seyreltikten sonra tüm preparatların üzerine dokuları kapatacak şekilde damlatıldı ve 5 dakika sonunda preparatlar musluk suyuyla yıkandı. Zemin boyaması için hematoksilin kullanıldı. Preparatlar hematoksilin içinde bir dakika tutulduktan sonra musluk suyuyla yıkayıp amonyak içinde 15 saniye bekletildi, tekrar musluk suyunda yıkamayı takiben %96'lık mutlak alkolde beş saniye tutuldu. Musluk suyuyla yıkama

sonrası oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Kuruyan preparatlar 5 dakika ksilol içinde bekletilip Dako Pen izi silindikten sonra yapıştırıcı (Cytoseal XYL, Richard-Allan Scientific, Kalamazoo, MI, ABD) kullanılarak lamelle kapatıldı.

3.2.2. İmmünohistokimyasal Boyamaların Değerlendirilmesi

Böbrek

İmmünohistokimyasal boyama yapılan preparatlar Olympus BX51 marka ışık mikroskopu kullanılarak çalışma grupları bilinmeksizin incelendi. IFN-gamma, İL-4, İL-17 antikorları ile boyanma gösteren böbrek biyopsilerinde glomerül ve tübül boyanması olarak ayrı ayrı incelenerek sitoplazmik boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı derecelendirildi. Her preparatta boyanmanın yaygınlığı 0-4 arasında değişen puanlar ve şiddeti 0-3 arasında değişen puanlar verilerek derecelendirildi. Buna göre yaygınlık dereceleri: 0=Hiç boyanma yok, 1=Hücrelerin %1-25'inde boyanma var, 2=Hücrelerin %26-50'sinde boyanma var, 3=Hücrelerin %51-75'inde boyanma var, 4= Hücrelerin %76'sından fazlasında boyanma var olarak derecelendirildi. Şiddet ise 0=Negatif, 1=Hafif, 2=Orta şiddette, 3=Kuvvetli boyanma olarak derecelendirildi (201). Bu değerlendirmeler yapıldıktan sonra her immünohistokimya boyası için glomerüler bölgedeki yaygınlık ve şiddet skorları çarpılarak glomerül skoru, tübüler bölgedeki yaygınlık ve şiddet skorları çarpılarak tübül skoru hesaplandı. FOXP3 değerlendirilmesinde nükleer boyanma gösteren hücreler, glomerülde, tübülde ve interstisyel alanda ayrı ayrı sayılarak değerlendirildi. Daha sonra tüm preparatın alanı hesaplanarak her üç bölümde (glomerül, tübül, interstisyel alan) μm^2 'ye düşen FOXP3 pozitif boyanan hücre sayısı hesaplandı. Biyopsi preparatlarının alan ölçümü bilgisayara bağlı olan bir yazılım ile gerçekleştirildi (Axiovision® Germany).

Cilt

İmmünohistokimyasal boyama yapılan preparatlar Olympus BX51 marka ışık mikroskopu kullanılarak çalışma grupları bilinmeksizin incelendi. IFN-gamma, İL-4, İL-17 antikorları ile boyanma gösteren cilt biyopsilerinde lezyon ve lezyon dışı alan boyanması olarak ayrı ayrı incelenerek sitoplazmik boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı derecelendirildi. Her preparatta boyanmanın yaygınlığı 0-4 arasında değişen puanlar ve şiddeti 0-3 arasında değişen puanlar verilerek derecelendirildi. Buna göre yaygınlık dereceleri: 0=Hiç boyanma yok, 1=Hücrelerin %1-25'inde boyanma var,

2=Hücrelerin %26-50'sinde boyanma var, 3=Hücrelerin %51-75'inde boyanma var, 4=Hücrelerin %76'sından fazlasında boyanma var olarak derecelendirildi. Şiddet ise 0=Negatif, 1=Hafif, 2=Orta şiddette, 3=Kuvvetli boyanma olarak derecelendirildi (201). Bu değerlendirmeler yapıldıktan sonra her immünohistokimya boyası için, lezyon bölgesindeki yaygınlık ve şiddet skorları çarpılarak lezyon skoru, lezyon dışı alanların yaygınlık ve şiddet skorları çarpılarak lezyon dışı skor ve kontrol vakalarının yaygınlık ve şiddet skorları çarpılarak kontrol skorları hesaplandı. FOXP3 değerlendirilmesinde nükleer boyanma gösteren hücreler, lezyon ve lezyon dışı alanda ayrı ayrı sayılarak değerlendirildi. Daha sonra tüm preparatın alanı hesaplanarak her iki bölümde (lezyon, lezyon dışı alan) μm^2 'ye düşen FOXP3 pozitif boyanan hücre sayısı hesaplandı. Biyopsi preparatlarının alan ölçümü bilgisayara bağlı olan bir yazılım ile gerçekleştirildi (Axiovision® Germany).

3.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin analiz edilmesinde PASW 18.0 programı kullanıldı. Hastaların demografik özellikleri için ki-kare kullanıldı. Hasta grubunun tanı anındaki laboratuvar parametrelerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında Fisher'in kesin testi, Mann-Whitney U testi ve t-testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubuna uygulanan antikorların ekspresyon puanlarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Antikor boyaması ile klinik ve laboratuvar bulgular arasındaki korelasyon için Spearman korelasyon analizi uygulandı. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma için etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul tarafından 23.12.2010 tarih ve LUT 10/77-11 numaralı yazısıyla verilmiştir.

BULGULAR

4.1. Henoch-Schönlein Nefriti Hastaları

4.1.1. Demografik ve Klinik Veriler

Çalışmaya 2002-2010 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi ve Romatolojisi Ünitesi'nde böbrek biyopsisi ile Henoch-Schönlein nefriti tanısı alan 22 hasta ve Wilms tümörü nedeni ile nefrektomi yapılan 20 hastanın tümör dışı böbrek dokuları dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 12'si (%54,5) kız, 10'u (%45,5) erkekti, hastaların yaş ortalaması $9,99 \pm 3,37$ (4,1-15,8) yılı. Kızların yaş ortalaması $9,61 \pm 3,53$ yıl, erkeklerin yaş ortalaması $10,44 \pm 3,30$ yılı. Kız ve erkek hastaların yaşları birbirinden istatistiksel olarak farklı değildi. Tüm hastalarda (n=22) biyopsi anında deri tutulumu vardı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan (n=22) böbrek biyopsisi yapıldığı sırada 13'ünün (%59,1) bir veya daha fazla eklemde artriti mevcuttu. On hastada (%45,4) biyopsiden önce veya biyopsi anında GİS tutulumu vardı. İzlemde bir hasta hariç hiçbir hastanın yumuşak doku tutulumu olmamıştı.

Henoch-Schönlein nefriti tanısı ile izlenen dört hastada (%18,2) ek olarak sadece deri tutulumu, 12 hastada (%54,5) deri tutulumu ile birlikte GİS veya eklem tutulumu, altı hastada da (%27,3) deri ve eklem tutulumuna ek olarak GİS veya yumuşak doku tutulumu görüldü. Çalışmaya katılan hastalarda, deri ve böbrek tutulumu haricinde en sık eklem tutulumu olduğu görüldü (Tablo 4.1).

Henoch-Schönlein nefriti tanısı ile izlenen 20 hastaya hastalık başlangıcından ortanca 34,5 gün (minimum 9 gün, maksimum 118 gün) sonra böbrek biyopsisi yapıldığı görüldü. Bir hastaya 1 yıl önce HSP tanısı konulduğu, böbrek ve GİS tutulumu nedeni ile steroid tedavisi verildiği, hematürinin devam etmesi nedeni ile böbrek biyopsisi yapıldığı ve sonucunun HSP "Grade" 3a geldiği öğrenildi. Diğer hastanın ise iki yıl bir ay önce HSP tanısı aldığı, böbrek tutulumu olması nedeni ile steroid tedavisi verildiği, o dönemde yapılan böbrek biyopsisinin HSP "Grade" 3a olduğu, steroid tedavisine devam edilerek siklofosfamid tedavisi başlandığı, sonrasında 1 yıl azatioprin kullandığı, proteinürisinin devam etmesi nedeni ile biyopsi yapıldığı ve sonucunun tekrar HSP "Grade" 3a geldiği öğrenildi.

Böbrek biyopsisi öncesi, dokuz hastaya GİS tutulumu nedeni ile, bir hastaya böbrek fonksiyon testlerindeki bozukluk nedeni ile ve bir hastaya da tüm vücutta yaygın döküntü olması nedeni ile steroid tedavisi verildiği görüldü. Steroid tedavisinin böbrek biyopsisinden ortanca 29 gün önce (minimum 9, maksimum 110 gün) verildiği, ortanca steroid kullanma süresinin 17 gün (minimum 9, maksimum 34 gün) olduğu görüldü.

Tablo 4.1. Henoch-Schönlein nefriti hastalarında organ tutulumları.

Organ Tutulumları	Hasta Sayısı (n=22)
Deri	4
Deri+GİS	5
Deri+Eklem	7
Deri+Eklem+GİS	5
Deri+Eklem+Yumuşak doku	1

4.1.2. Henoch-Schönlein Nefriti Hastalarının Laboratuvar Verileri

Böbrek biyopsisi sırasında 19 hastada (%86,4) mikroskopik hematüri ve proteinüri, iki hastada makroskopik hematüri ve bir hastada izole proteinüri vardı. Hastaların biyopsi öncesi spot idrar tetkiklerinde kalitatif proteinürinin ortanca değerinin 3 pozitif (IQR, 2-3) olduğu görüldü. On yedi hastanın biyopsi öncesi spot idrar tetkikinde protein/kreatinin oranına ulaşıldı ve ortancası 2,47 (IQR, 0,80-7,46) olarak hesaplandı. On hastanın biyopsi öncesi 24 saatlik idrarda proteinüri miktarına ulaşıldı ve ortanca değeri 82,89 mg/m²/saat (IQR, 33,41-113,64 mg/m²/saat) olarak hesaplandı. Biyopsi öncesi spot idrar protein/kreatinin oranlarına ulaşılan hastaların 11'inin (%64,7) protein/kreatinin oranının 2'nin üstünde olduğu saptandı. Biyopsi öncesi yirmi dört saatlik idrar toplanan yedi hastada (%70) 40 mg/m²/saat'in üzerinde protein atılımının olduğu görüldü. Hastaların 19'nun biyopsi öncesinde serum albumin düzeyine ulaşıldı ve serum albumin düzeyinin ortalaması 3,59±0,78 g/dl (2,28-4,70) idi. Dokuz hastanın (%47,36) biyopsi öncesi serum albumin düzeyi 3,5 g/dl'nin altında idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Henoch-Schönlein nefriti hastalarının biyopsi anındaki klinik durumları.

Klinik Durum	Hasta Sayısı (n=22)
Mikroskopik hematüri	19 (%86,4)
Makroskopik hematüri	2 (%9,1)
Nefrotik düzeye ulaşmayan proteinüri	12 (%54,5)
Nefrotik düzeyde proteinüri	8 (%36,4)
Nefritik+Nefrotik sendrom	2 (%9,1)

4.1.3. Tedavi ve Prognoz

İzlemde 16 hastanın (%72,7) biyopsi sonrası tıbbi kayıtlarına ulaşıldı. Son vizitte beş hastada spot idrar tetkikinde eser proteinüri varken geri kalan hastaların idrar tetkikinde protein negatifti. Son vizitte dördü hariç hiçbir hastada mikroskopik hematüri yoktu. Son vizitte kronik böbrek yetmezliğine ilerleyen hasta yoktu. Beş hastaya MEFV mutasyonu bakıldığı ve hepsinin negatif sonuçlandığı görüldü. Bir hastaya aile öyküsü nedeni ile kolşisin tedavisi başlandığı görüldü. Tıbbi kayıtlarına ulaşılan hastaların ortalama izlem süresi 2,6 yıldır (0,25-8 yıl).

4.1.4. Histopatolojik Bulgular

Hasta grubuna dahil edilen olguların biyopsilerine ait preparatlar ışık mikroskopik olarak ISKDC sınıflamasına göre değerlendirilerek sekiz hasta “Grade 2”, 12 hasta “Grade 3a”, bir hasta “Grade 3b”, bir hasta “Grade 5” olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalara ait biyopsi preparatları ışık mikroskopik olarak yeniden değerlendirilerek Oxford sınıflaması yapıldı (Tablo 3.3).

Tablo 4.3. Henoch-Schönlein nefritli hastaların Oxford sınıflama sonuçları.

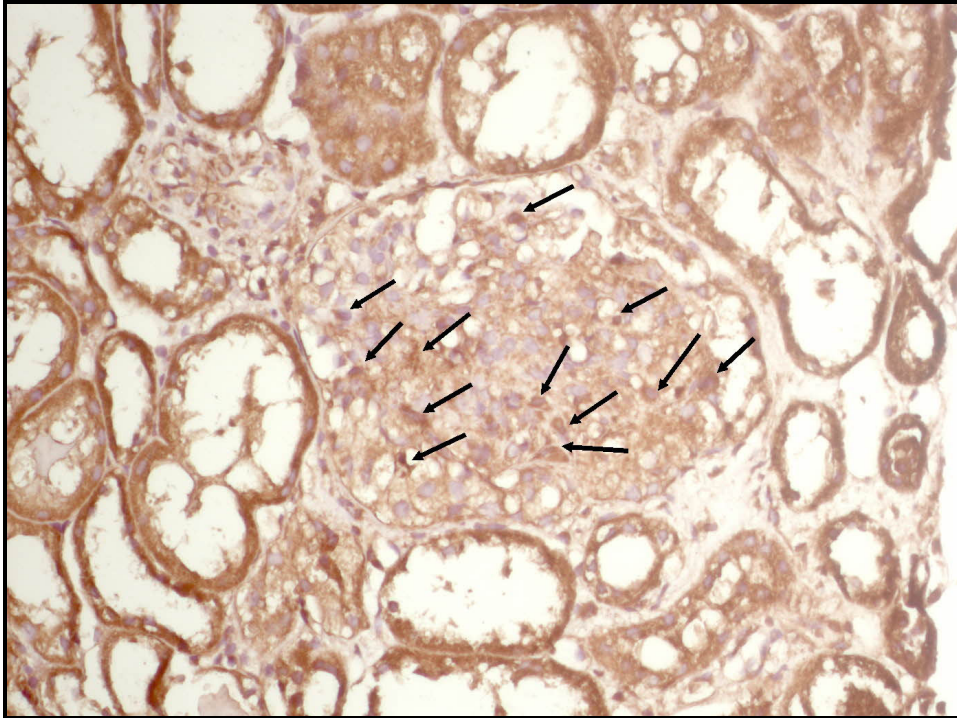
	0	1
Mezanjiyal hipersellülarite	4 (%18,2)	18 (%81,8)
Segmental glomerüloskleroz	5 (%22,7)	17 (%77,3)
Endokapiller hipersellülarite	14 (%63,6)	8 (%36,4)
Tübüler atrofi/İnterstisyel fibrozis*	19 (%86,4)	3 (%13,6)

*Hiçbir hasta tübüler atrofi/interstisyel fibrozis değişkeninden 2 puan almamıştır.

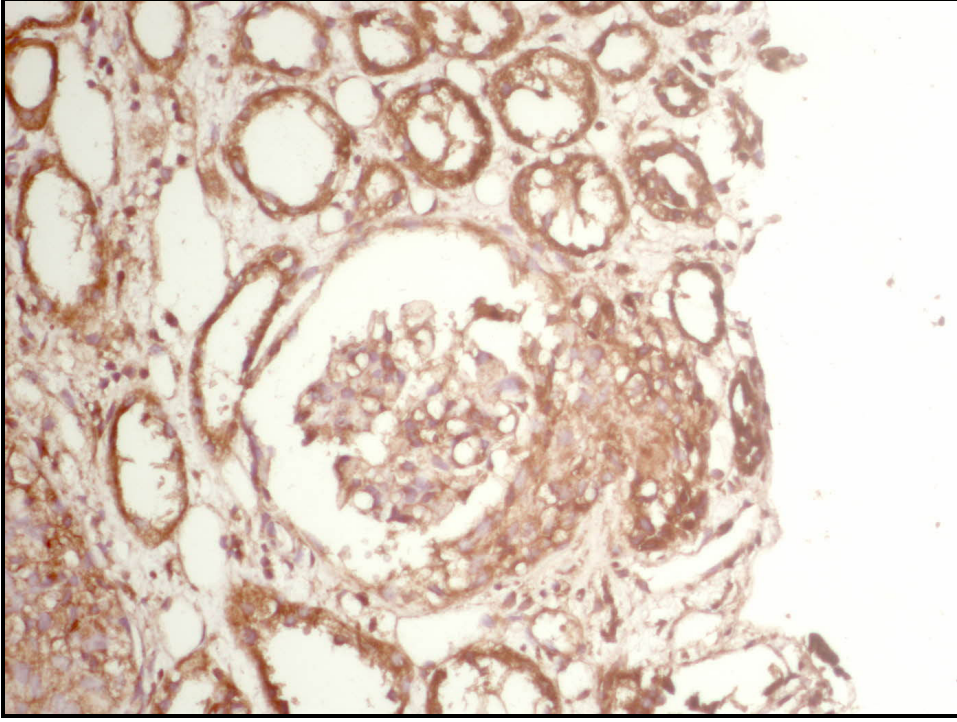
Hasta grubunda 14 olgunun (%63,63) böbrek biyopsisinde kresent oluşumu (üç fibroepitelyal, 11 epitelyal) saptandı. Bu böbrek biyopsilerindeki ortanca kresent oranı %13,15'ti (IQR, %6,2-%24,37). Kresentik biyopsilerin üç, kresentik olmayan biyopsilerin de bir tanesinin glomerüllerinde nekroz görüldü. Böbrek biyopsisinde kresenti olan hastaların üçünde aynı zamanda glomerüler skleroz vardı (sırasıyla; %3,7 global, %11,5 total veya totale yakın, %8,7 segmental).

4.1.5. İmmünohistokimyasal İFN-gamma Ekspresyonu

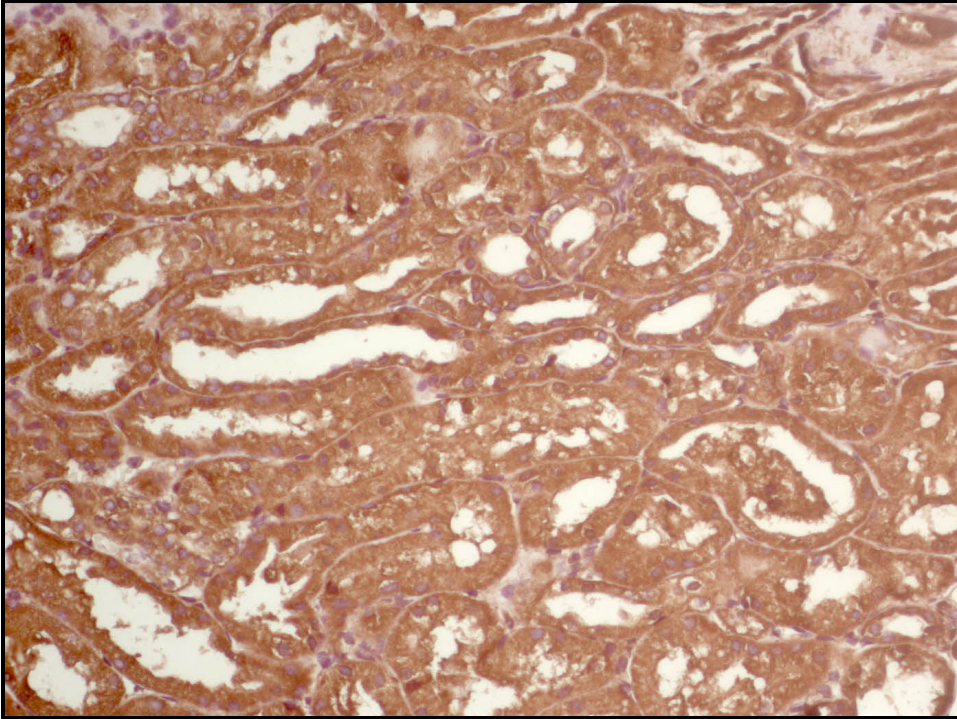
Tüm hastalarda İFN-gamma ile yapılan immünohistokimyasal boyamada pozitiflik sitoplazmik boyanma olarak izlendi. Hastaların tamamının biyopsilerinde glomerüllerde İFN-gamma ile pozitif boyanma saptandı (Şekil 4.1). Kresentik glomerüllerde diğer glomerüllere göre daha belirgin boyanma izlendi (Şekil 4.2). Tübüllerde absorpsiyon özelliğinde yaygın sitoplazmik boyanma gözlemlendi (Şekil 4.3). Bazı hastalarda interstisyel lenfositlerde İFN-gamma ile pozitif boyanma olduğu görüldü (Şekil 4.4). Proksimal ve distal tübüller arasında boyanma farkı izlenmedi.



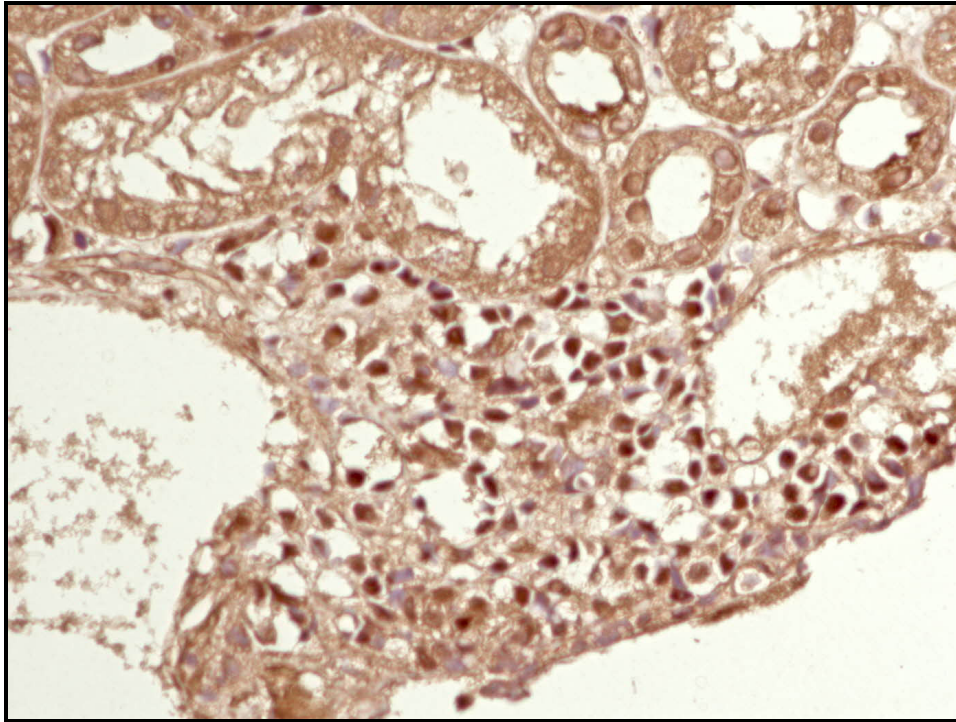
Şekil 4.1. Kresent içermeyen bir glomerülde İFN-gamma ile pozitif boyanan hücreler (oklar) (Orijinal büyütme X200).



Şekil 4.2. Glomerülde epitelyal kresent bölgesinde belirgin İFN-gamma boyanması (Orijinal büyütme X200).



Şekil 4.3. Tübüler epitelde yaygın İFN-gamma absorpsiyon boyanması (Orijinal büyütme X200).



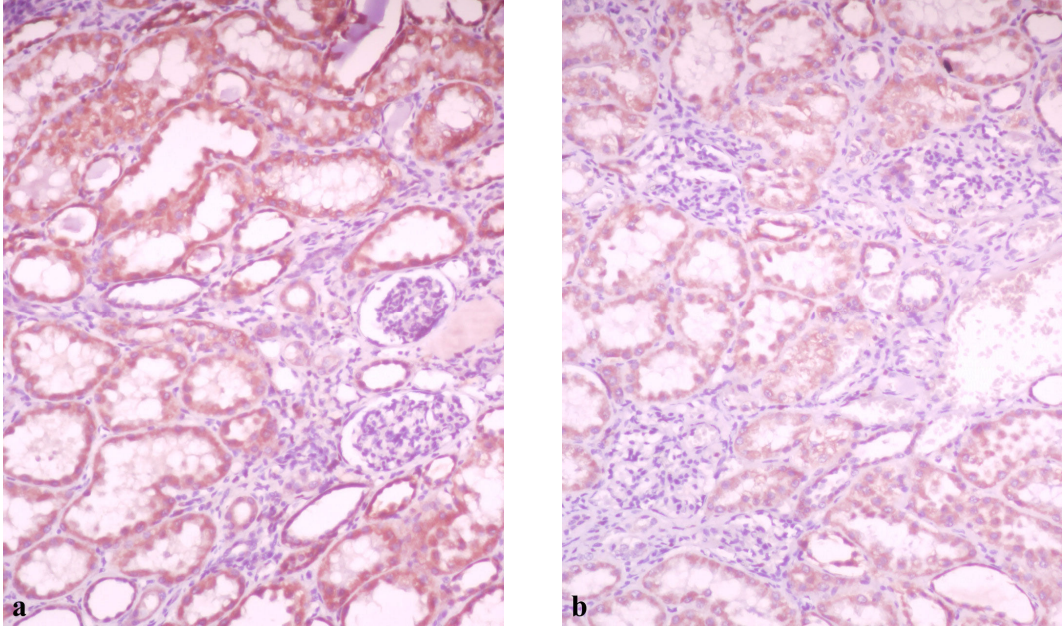
Şekil 4.4. İnterstisyel inflamatuvar hücre odağında İFN-gamma pozitifliği (Orijinal büyütme X400).

Kontrol Grubu ile Henoch-Schönlein Nefriti Hastalarının İmmün-histokimyasal İFN-gamma Ekspresyonu Açısından Karşılaştırılması

Henoch-Schönlein nefritinde glomerül ve tübül skorları kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulundu (Tablo 4.4). Yedi kontrol vakasında glomerüllerde pozitif boyanma gözlemlendi. Bunlardan iki vakada İFN-gamma boyanması gösteren hücrelerin podosit görünümünde olduğu ve glomerüllerde İFN-gamma pozitifliği gösteren hücrelerin CD3 ve CD4 ile negatif boyandığı saptandı (Şekil 4.5a). Kontrol vakalarının hepsinde İFN-gamma ile tübüler absorpsiyon özelliğinde pozitiflik izlendi, interstisyumda ve glomerüllerde pozitif boyanan hücre görülmedi (Şekil 4.5b).

Tablo 4.4. İFN-gamma boyamasının hasta ve kontrol gruplarındaki karşılaştırması.

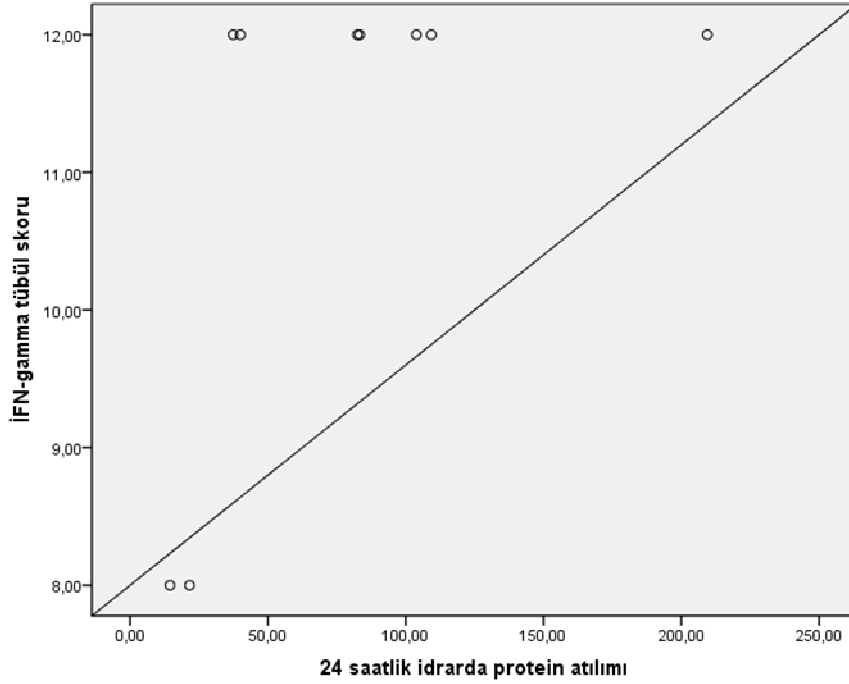
	Hasta Ortanca (en küçük-en büyük)	Kontrol Ortanca (en küçük-en büyük)	p değeri
Glomerül skoru	2 (0-9)	0 (0-6)	<0,001
Tübül skoru	6 (2-12)	3 (2-6)	<0,001



Şekil 4.5. a) İFN-gamma pozitifliği gösteren kontrol hastalarında glomerüllerde CD3 ile negatif boyanma (Orijinal büyütme X200). b) İFN-gamma ile kontrol hastalarında glomerüllerde negatif boyanma, tübüllerde absorpsiyon boyanması (Orijinal büyütme X200).

Henoch-Schönlein Nefriti Hastalarının İmmünohistokimyasal İFN-gamma Boyanmasının Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması

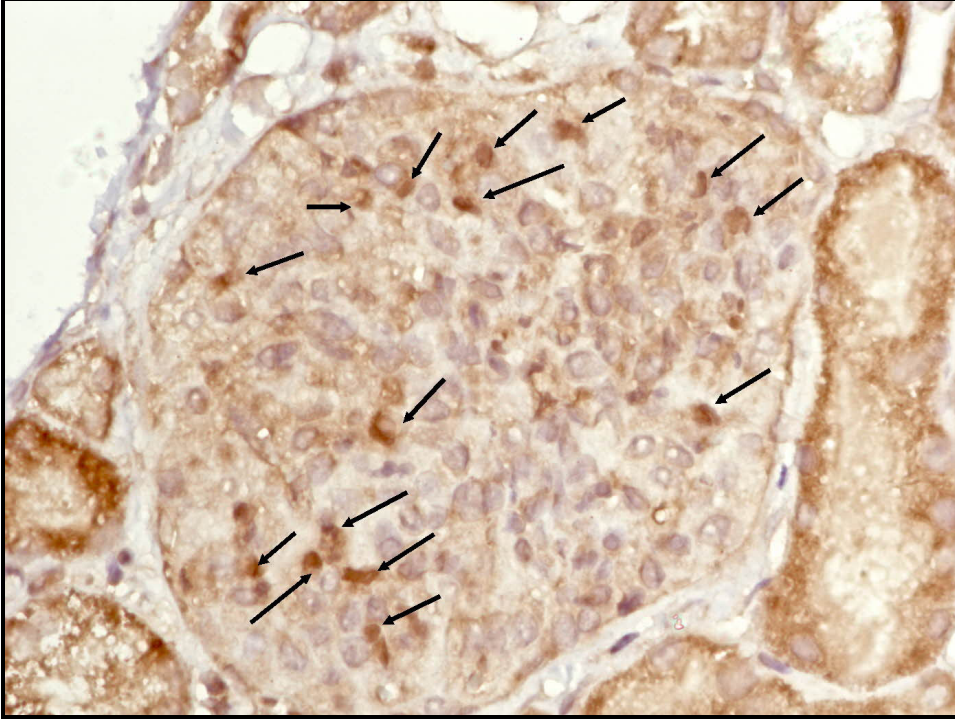
İnterferon-gamma ekspresyonunun glomerül ve tübül skorları ile ISKDC derecesi, kresent yüzdesi arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. İnterferon-gamma glomerül ve tübül skoru ile biyopsi sırasındaki sabah ilk idrar protein/kreatinin oranı arasında ilişki saptandı (glomerül skoru için $r=0,629$, $p=0,009$; tübül skoru için $r=0,636$, $p=0,008$). Aynı zamanda biyopsi sırasındaki 24 saatlik idrarda protein atılımı ile İFN-gamma tübül skoru arasında ilişki saptandı ($r=0,725$, $p=0,027$). Biyopsi öncesi serum albumin düzeyi ile İFN-gamma'nın glomerül ve tübül skorları arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Oxford parametrelerinden endokapiller hipersellülarite parametresinden 1 puan alan hastaların glomerül skorunun, 0 alanlara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,023$). Diğer parametrelerde ise böyle bir fark bulunmadı.



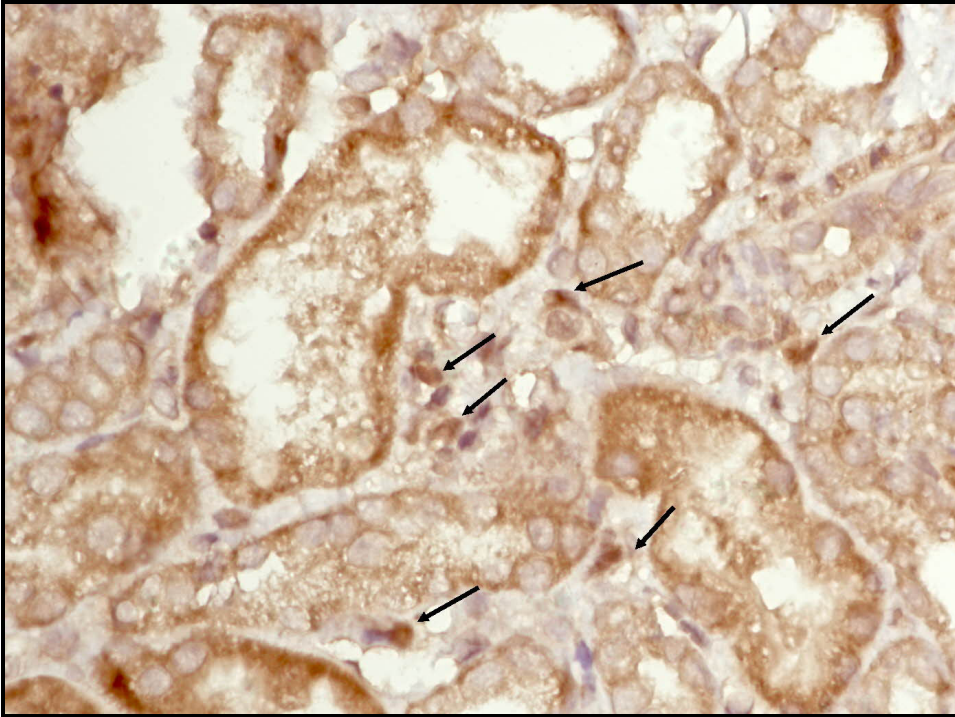
Şekil 4.6. 24 saatlik idrarda protein atılımı (mg/m²/saat) ile İFN-gamma tübül skoru arasındaki ilişki (r=0,725, p=0,027).

4.1.6. İmmünohistokimyasal İL-4 Ekspresyonu

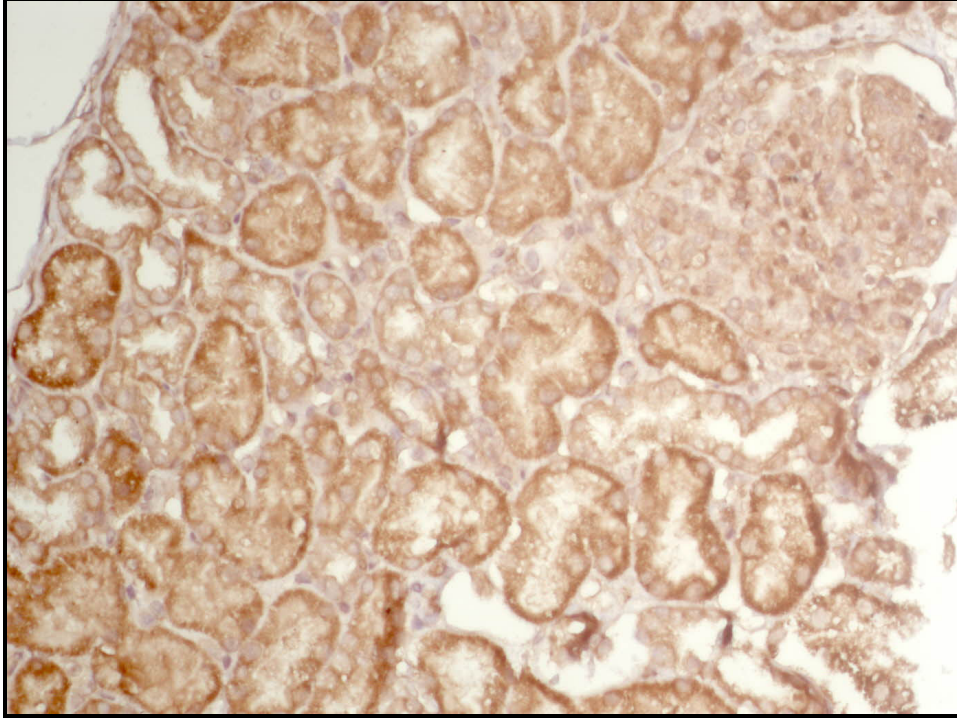
Tüm biyopsilerde immünohistokimyasal İL-4 ekspresyonu sitoplazmik boyanma olarak izlendi (Şekil 4.7). İnterstisyel inflamasyon ve epitelyal kresent olan alanlarda belirgin İL-4 ekspresyonu saptandı (Şekil 4.8). Tübüler epitelyum hücrelerinde absorpsiyon özelliğine boyanma görüldü (Şekil 4.9). Proksimal ve distal tübüller arasında boyanma farkı gözlenmedi.



Şekil 4.7. Glomerülde İL-4 pozitifliği gösteren hücreler (oklar) (Orijinal büyütme X400).



Şekil 4.8. İnterstisyel iltihap hücrelerinde İL-4 pozitifliği (oklar) (Orijinal büyütme X400).



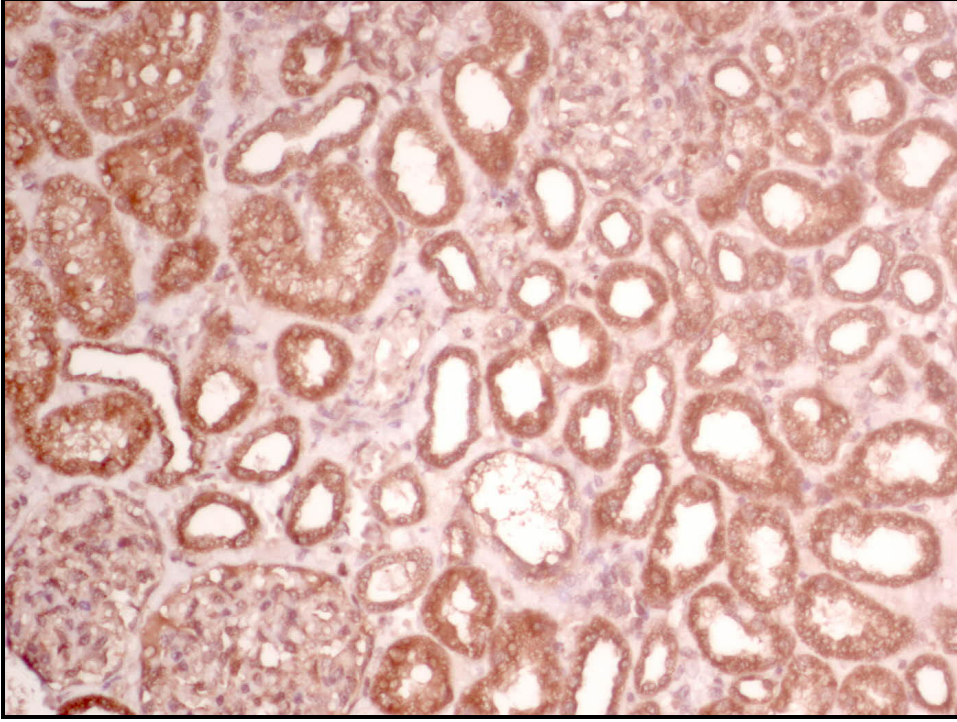
Şekil 4.9. Tübüler epitelyum hücrelerinde absorpsiyon ile uyumlu İL-4 boyanması (Orijinal büyütme X200).

Kontrol Grubu ile Henoch-Schönlein Nefriti Hastalarının İmmünohistokimyasal İL-4 Ekspresyonu Açısından Karşılaştırılması

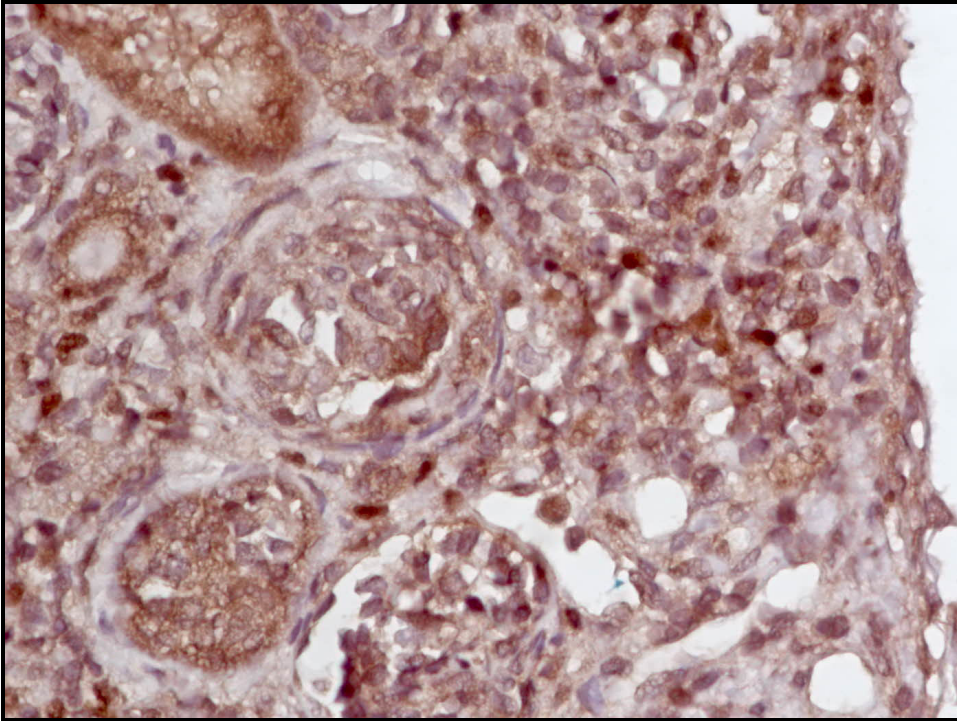
Kontrol grubunda İL-4 ile sadece iki hastada glomerüllerde boyanma izlenirken her birinde tübülointerstisyel alanın %51-75'inde İL-4 ile boyanma görüldü (Şekil 4.10). Kontrol hastalarının %80'inde (n=16) orta şiddette, %20'sinde ise (n=4) kuvvetli İL-4 boyanması görüldü. İki kontrol hastasında interstisyel inflamatuvar hücrelerde İL-4 pozitifliği olduğu görüldü (Şekil 4.11). Henoch-Schönlein nefriti hastalarında İL-4 glomerül ve tübül skorlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İL-4 boyanmasının hasta ve kontrol gruplarındaki karşılaştırılması.

	Hasta Ortanca (en küçük-en büyük)	Kontrol Ortanca (en küçük-en büyük)	p değeri
Glomerül skoru	2 (0-9)	0 (0-2)	<0,001
Tübül skoru	12 (3-12)	6 (6-9)	<0,001



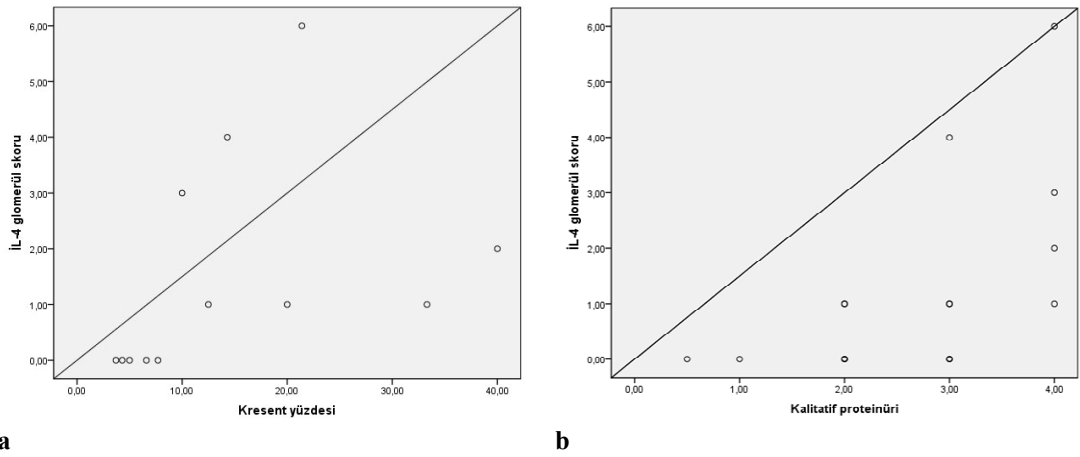
Şekil 4.10. Kontrol böbrekte İL-4 ile tübüler ve glomerüler hücrelerde pozitif boyanma (Orijinal büyütme X200).



Şekil 4.11. Kontrol böbrekte İL-4 pozitifliği gösteren inflamatuvar hücreler (Orijinal büyütme X400).

Henoch-Schönlein Nefriti Hastalarında İmmünohistokimyasal İL-4 Boyanmasının Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması

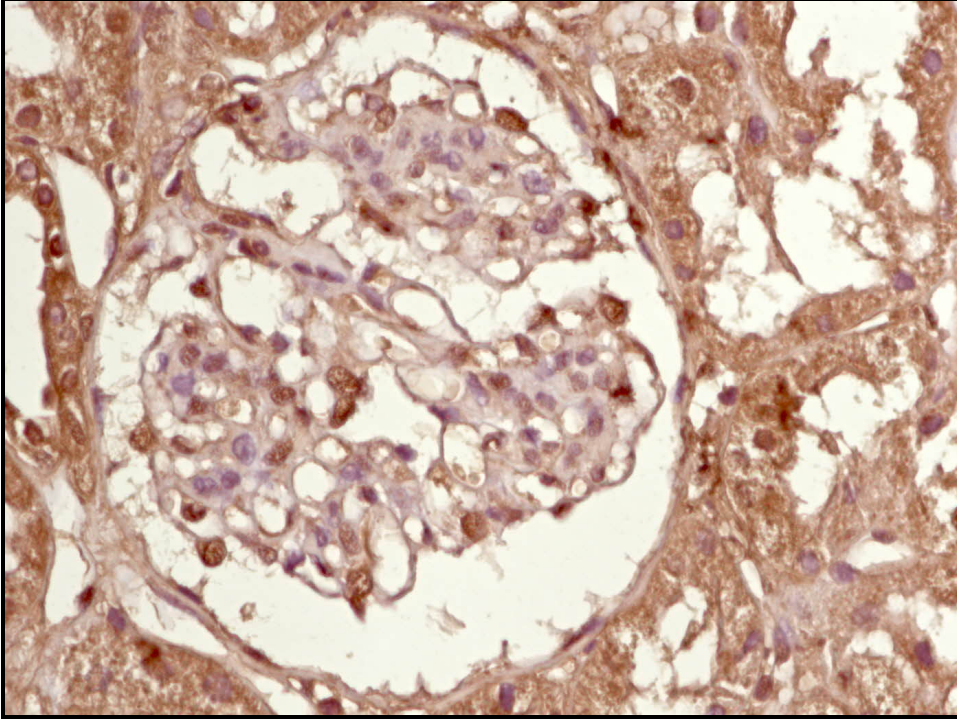
İnterlökin-4 glomerül skoru ile biyopsi sırasındaki serum albumin düzeyi arasında ters yönde bir ilişki bulundu ($r=-0,776$, $p<0,001$). Yine glomerül skoru ile kresent yüzdesi arasında ve biyopsi sırasında kalitatif protein atılımı arasında ilişki bulundu (kresent yüzdesi için $r=0,753$, $p=0,005$; kalitatif proteinüri için $r=0,659$, $p=0,003$). Glomerül ve tübül skorları ile protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda protein atılımı ve ISKDC dereceleri arasında ilişki bulunmadı.



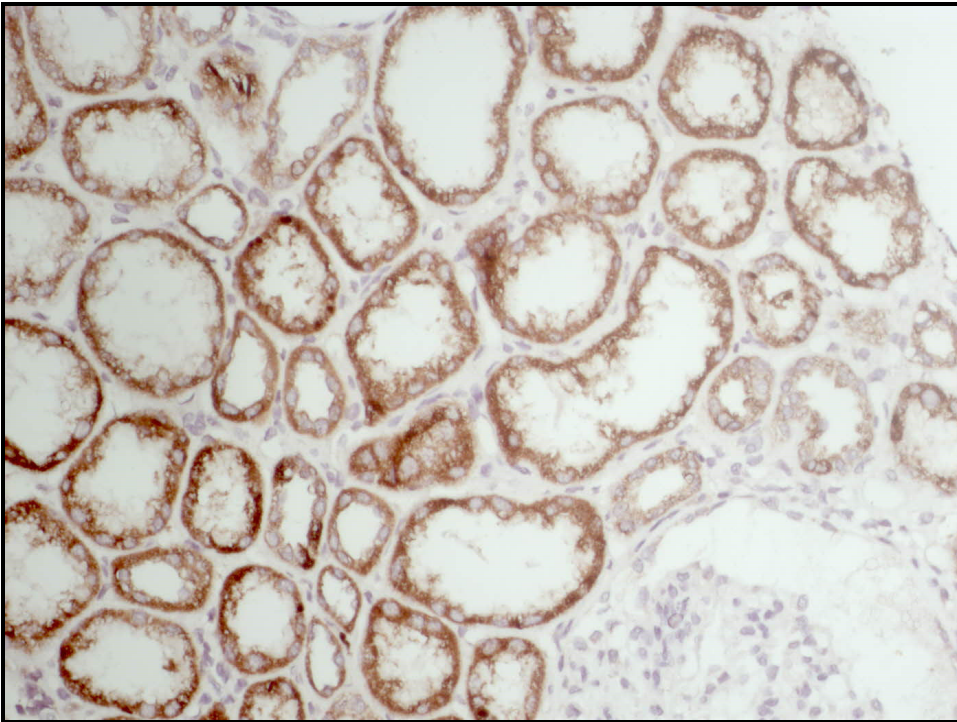
Şekil 4.12. Biyopsilerdeki İL-4 glomerül skorunun (a) kresent yüzdesi ile ($r=0,753$, $p=0,005$) (b) kalitatif proteinüri ile ilişkisi ($r=0,659$, $p=0,003$).

4.1.7. İmmünohistokimyasal İL-17 Ekspresyonu

Tüm hastalarda immünohistokimyasal İL-17 ekspresyonu sitoplazmik boyanma olarak izlendi (Şekil 4.13). Tübüllerde yaygın olarak absorpsiyon şeklinde sitoplazmik boyanma saptandı (Şekil 4.14). Proksimal ve distal tübüllerde boyanma farkı saptanmadı.



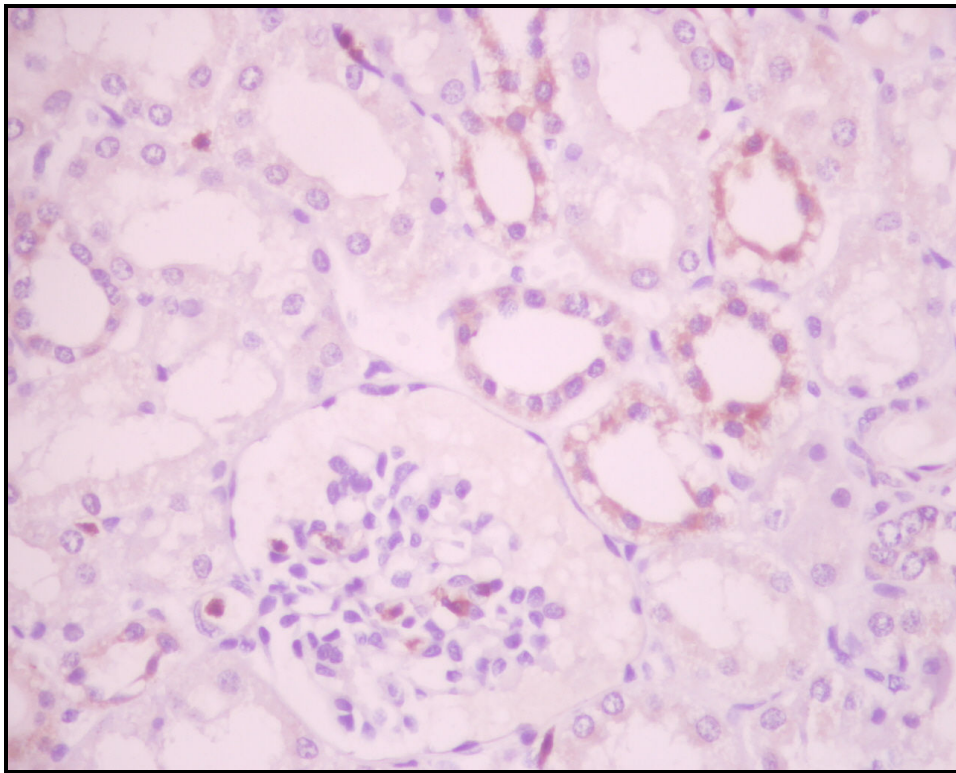
Şekil 4.13. Glomerüler hücrelerde İL-17 pozitifliği (Orijinal büyütme X400).



Şekil 4.14. Tübüllerde yaygın olarak absorpsiyon görünümünde sitoplazmik boyanma (Orijinal büyütme X200).

Kontrol Grubu ile Henoch-Schönlein Nefriti Hastalarının İmmünohistokimyasal İL-17 Ekspresyonu Açısından Karşılaştırılması

Kontrol grubunda İL-17 ile üç olguda glomerüllerde boyanma izlendi (Şekil 4.15). Hem tübüllerde hem de interstisyel bağ dokusunda çok hafif şiddette boyanma gözlemlendi. Henoch-Schönlein nefriti hasta grubunun glomerül ve tübül skorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (Tablo 4.6). İL-17 ile kontrol vakalarından on tanesinde tübül absorpsiyon boyanması saptandı. Üç olguda interstisyel dağılık inflamatuvar hücre boyanması saptandı (Tablo 4.6).



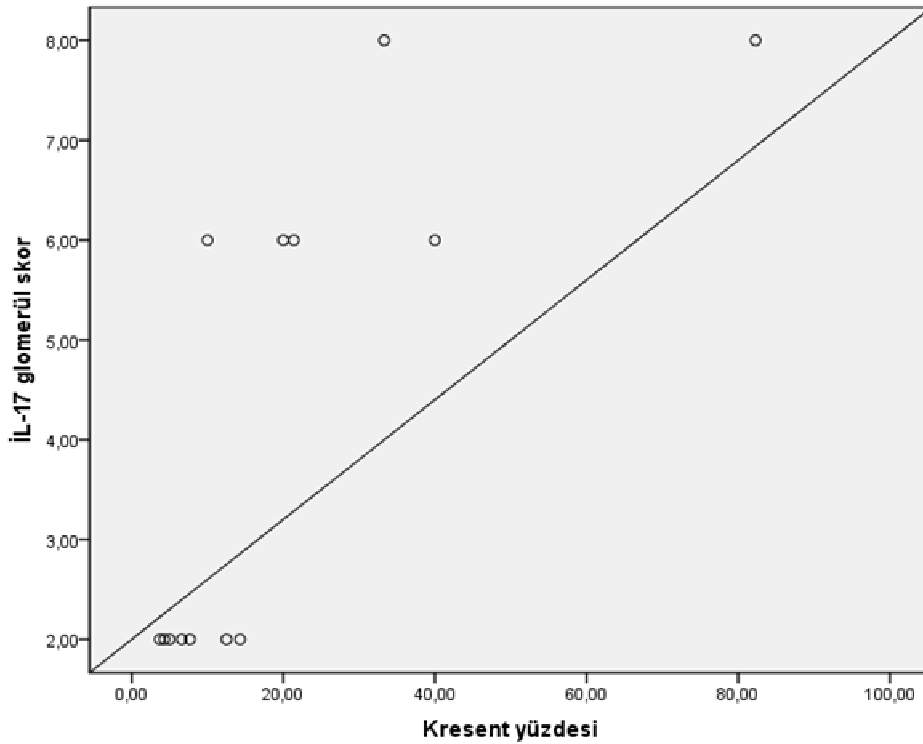
Şekil 4.15. Glomerül içi hücrelerde ve tübül epitel hücrelerinde İL-17 ile pozitif boyanma gösteren kontrol grubu biyopsisi (Orijinal büyütme X400).

Tablo 4.6. İL-17 boyanmasının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

	Hasta Ortanca (en küçük-en büyük)	Kontrol Ortanca (en küçük-en büyük)	p değeri
Glomerül skoru	2 (2-8)	0 (0-3)	<0,001
Tübül skoru	8 (8-12)	0,5 (0-3)	<0,001

Henoch-Schönlein Purpura Nefriti Hastalarının İmmünohistokimyasal İL-17 Boyamasının Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması

İnterlökin-17 glomerül ve tübül skorları ile biyopsi sırasındaki spot idrar protein/kreatinin oranları, biyopsiden önce toplanan 24 saatlik idrar tetkikindeki proteinüri miktarları arasında bir ilişki bulunamadı. Glomerül skoru ile biyopsi sırasındaki serum albumin düzeyi arasında ters yönde ($r=-0,493$, $p=0,038$), biyopsi sırasında kalitatif proteinüri miktarı arasında ise doğrusal bir ilişki bulundu ($r=0,604$, $p=0,006$). Ancak glomerül skoru ile kresent yüzdesi arasında ilişki saptandı ($r=0,818$, $p=0,001$). Tübül skoru ile herhangi bir klinik parametre arasında ilişki bulunmadı. Glomerül ve tübül skorları ile ISKDC dereceleri arasında ilişki saptanmadı.



Şekil 4.16. Biyopsilerdeki kresent yüzdesi ile İL-17 glomerül skoru arasındaki ilişki ($r=0,818$, $p=0,001$).

4.1.8. İmmünohistokimyasal FOXP3 Ekspresyonu

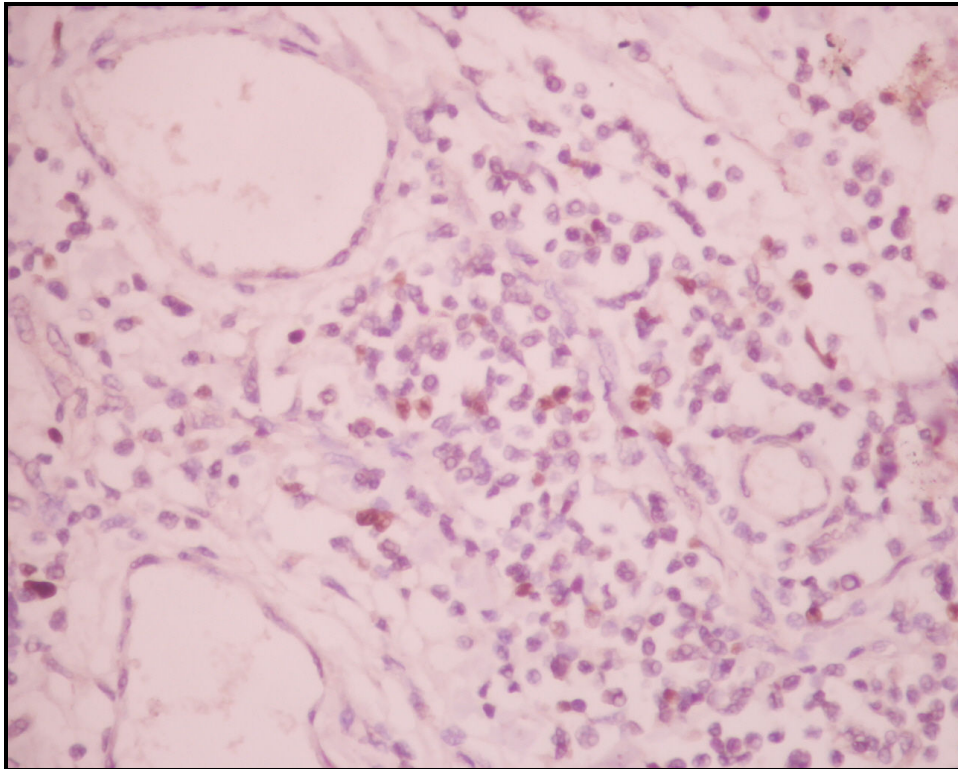
FOXP3 ile nükleer boyanma izlendi. Tübüler absorpsiyon özelliğinde yaygın sitoplazmik boyanma gözlemlendi, proksimal ve distal tübül arasında boyanma farkı

saptanmadı İnterstisyel inflamatuvar hücrelerde pozitiflik saptandı, bu hücreler glomerüller arasında dağınık yerleşim göstermekteydi.

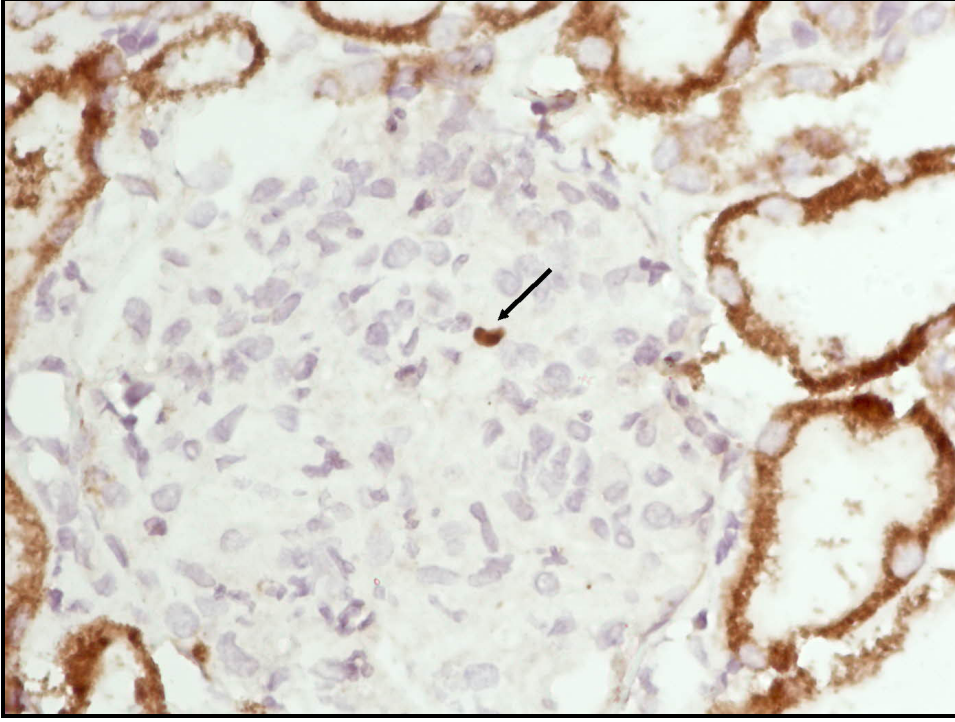
Kontrol Grubu ile Henoch-Schönlein Nefriti Hastalarının İmmünohistokimyasal FOXP3 Ekspresyonu Açısından Karşılaştırılması

Kontrol hastalarının ikisinde FOXP3 ile interstisyumda pozitif boyanma gösteren hücreler gözlendi (Şekil 4.17). FOXP3 tübüllerde absorpsiyon boyanması şeklinde sitoplazmik boyanma olarak tüm kontrol hastalarında görüldü. Glomerüler FOXP3 pozitifliği gösteren kontrol vakası mevcut değildi.

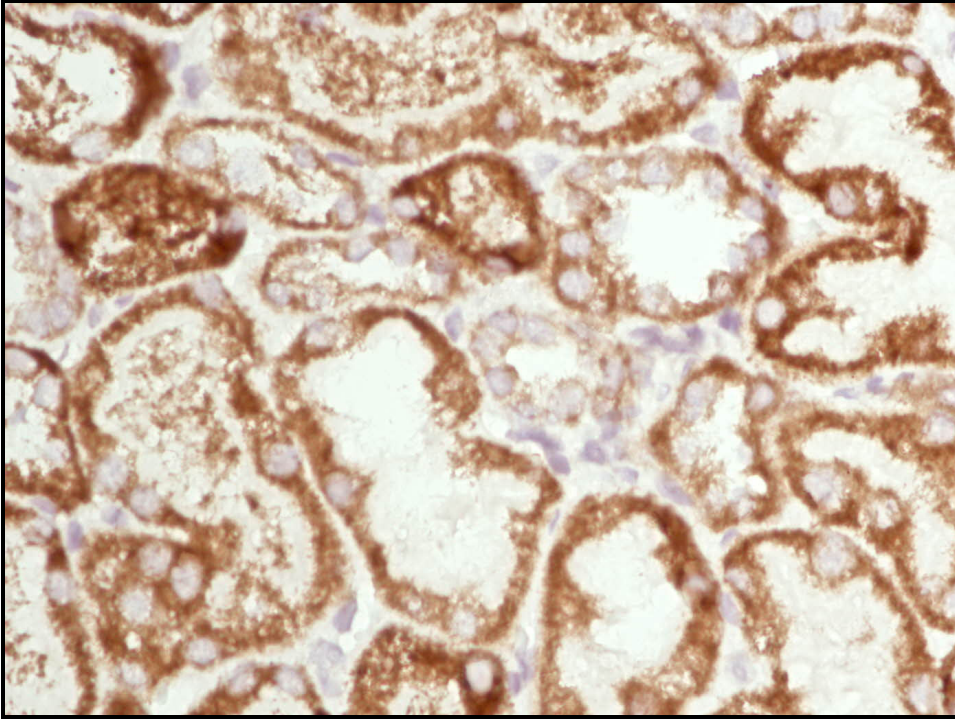
Yalnızca bir Henoch-Schönlein nefriti hastasına ait biyopside doku örneğinde glomerülde FOXP3 pozitifliği gösteren hücre bulundu (Şekil 4.18). Bu hasta dışında hiçbir hastada glomerülde pozitiflik gösteren hücreye rastlanmadı. On iki hastada interstisyumda, bir hastada ise hem interstisyumda hem de tübüllerde FOXP3 pozitifliği gösteren hücreler saptandı (Şekil 4.19, Şekil 4.20).



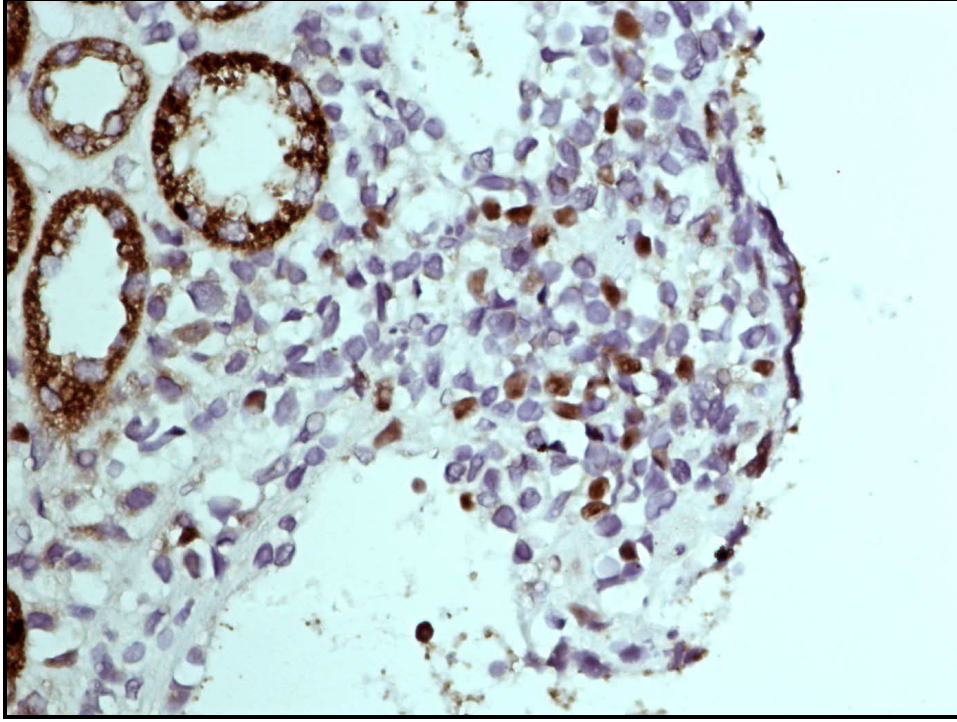
Şekil 4.17. FOXP3 pozitif interstisyel inflamatuvar hücreler (Orijinal büyütme X400).



Şekil 4.18. Glomerülde tek bir hücrede görülen nükleer FOXP3 pozitifliği (ok)
(Orijinal büyütme X400).



Şekil 4.19. Tübüllerde yaygın absorpsiyon boyanması şeklinde sitoplazmik FOXP3 pozitifliği (Orijinal büyütme X200).



Şekil 4.20. İnterstisyel inflamatuvar hücrelerde FOXP3 ile nükleer boyanma (Orijinal büyütme X400).

Henoch-Schönlein nefriti ile kontrol grubu arasında μm^2 'ye düşen glomerüller ve tübül FOXP3⁺ hücre sayısında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan fark yoktu ($p=0,329$). İnterstisyel bölgede μm^2 'ye düşen FOXP3⁺ hücre sayısı Henoch-Schönlein nefritinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazlaydı ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. FOXP3 boyanmasının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

	Hasta Ortanca (en küçük-en büyük)	Kontrol Ortanca (en küçük-en büyük)	p değeri
Glomerül (hücre/μm^2)	0 (0-0,28)	0 (0-0)	0,329
Tübül (hücre/μm^2)	0 (0-9,27)	0 (0-0)	0,329
İnterstisyel alan (hücre/μm^2)	1,80 (0,28-21,27)	0 (0-0,42)	<0,001

Henoch-Schönlein Nefriti Hastalarında İmmünohistokimyasal FOXP3 Boyamasının Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması

Biyopsi sırasındaki idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrardaki proteinüri miktarı, biyopsi sırasındaki serum albumin düzeyi, ISKDC derecesi, kresent yüzdesi ile interstisyel alanda μm^2 başına düşen FOXP3⁺ hücre sayısı arasında bir ilişki bulunamadı. Ancak Oxford sınıflamasında segmental glomerüloskleroz parametresinden 1 puan alan hastalarda, 0 alan hastalara göre interstisyel alanda μm^2 başına düşen FOXP3⁺ hücre sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı (p=0.003). Diğer parametreler ile bir ilişki saptanmadı.

4.1.9. Kresentik Henoch-Schönlein Nefriti Hastalarının Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

Kresentik hasta grubu ile kresentik olmayan hasta grubunun biyopsi sırasındaki spot idrar protein/kreatinin oranları, 24 saatlik idrarda protein miktarı, serum albumin ve kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Kresentik hasta grubu ile kresentik olmayan hasta grubunda Oxford skorlamasında kullanılan parametreler, İNF-gamma, İL-4, İL-17, FOXP3 glomerül ve tübül skorları arasında istatistiksel fark bulunamadı.

Tüm boyama sonuçlarının hasta ve kontrol grubundaki karşılaştırması Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Tüm boyamaların hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması.

	Hasta (Ortanca)	Kontrol (Ortanca)	p değeri
İFN-gamma			
Glomerül yaygınlık	2	0	<0,001
Glomerül Şiddet	2	0	0,001
Tübül Yaygınlık	4	3	<0,001
Tübül Şiddet	3	1	<0,001
İL-4			
Glomerül yaygınlık	0	0	0,008
Glomerül Şiddet	0	0	0,015
Tübül Yaygınlık	4	3	<0,001
Tübül Şiddet	3	2	0,001
İİ-17			
Glomerül yaygınlık	2	0	<0,001
Glomerül Şiddet	1	0	<0,001
Tübül Yaygınlık	4	0,5	<0,001
Tübül Şiddet	2	0,5	<0,001
FOXP3			
Glomerüller (hücre/ μm^2)	0	0	0,329
Tübüler (hücre/ μm^2)	0	0	0,329
İnterstisyum (hücre/ μm^2)	1,8	0	<0,001

4.2. Henoch-Schönlein Purpura Cilt Tutulumu Olan Hastalar

4.2.1. Demografik ve Klinik Veriler

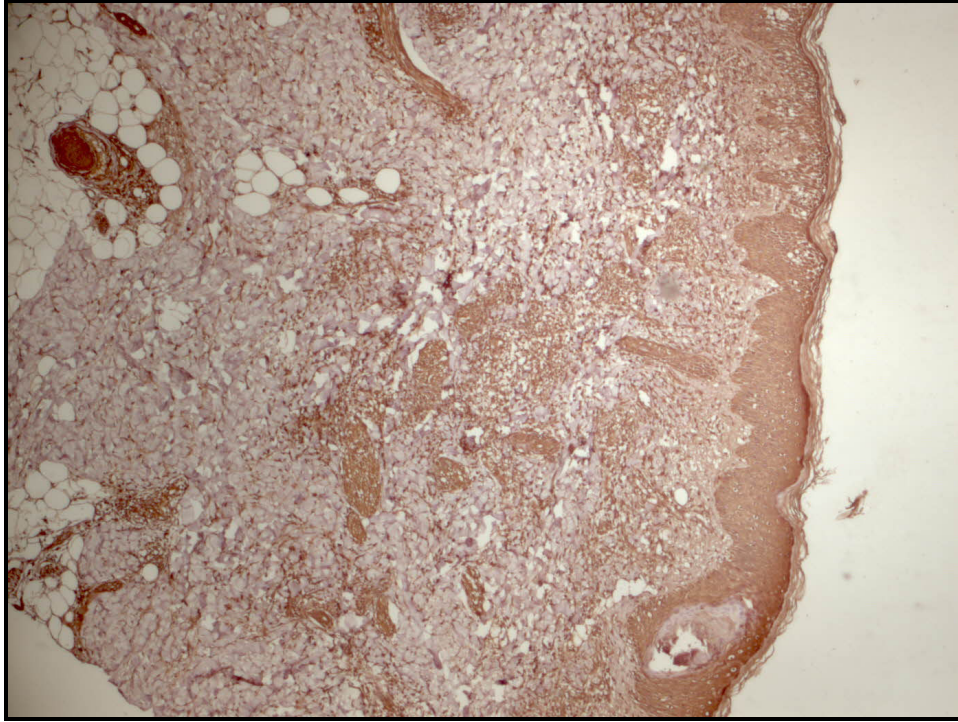
Çalışmaya 1980-2004 yılları arasında HSP ön tanısı ile cilt biyopsisi yapılan 6 hasta ve çeşitli nedenlerle cilt biyopsisi yapılan ve patolojik bulgu saptanmayan 5 hasta kontrol hastası olarak alındı. Çalışmaya katılan hastaların ikisi kız (%33,3), dördü erkekti (%66,7). Hastaların ortalama yaşı 10,25 yıldır (IQR, 4,17-12,02). Bir hastada izlemde GIS tutulumu olurken, hiçbir hastada eklem tutulumu olmadı. Deri biyopsisi sırasında bir hastada mikroskopik hematüri, bir hastada da spot idrar tetkikinde eser miktarda proteinüri vardı.

4.2.2. Histopatolojik Bulgular

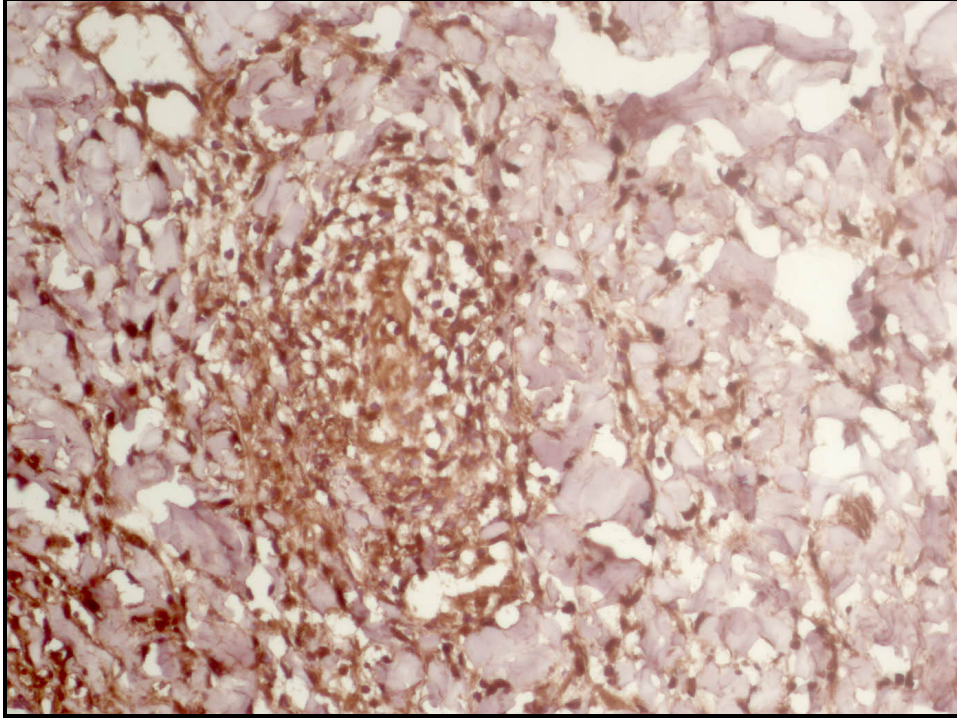
Henoch-Schönlein purpura hastalarının deri biyopsilerinde ışık mikroskopik olarak papiller dermiste, kapiller damarların duvarında nötrofilik infiltrasyon ve karyoreksis ile karakterize lökositoklastik vaskülit saptandı. İmmünflorasan incelemede İgA pozitifliği mevcuttu.

İmmünohistokimyasal İFN-gamma Ekspresyonu

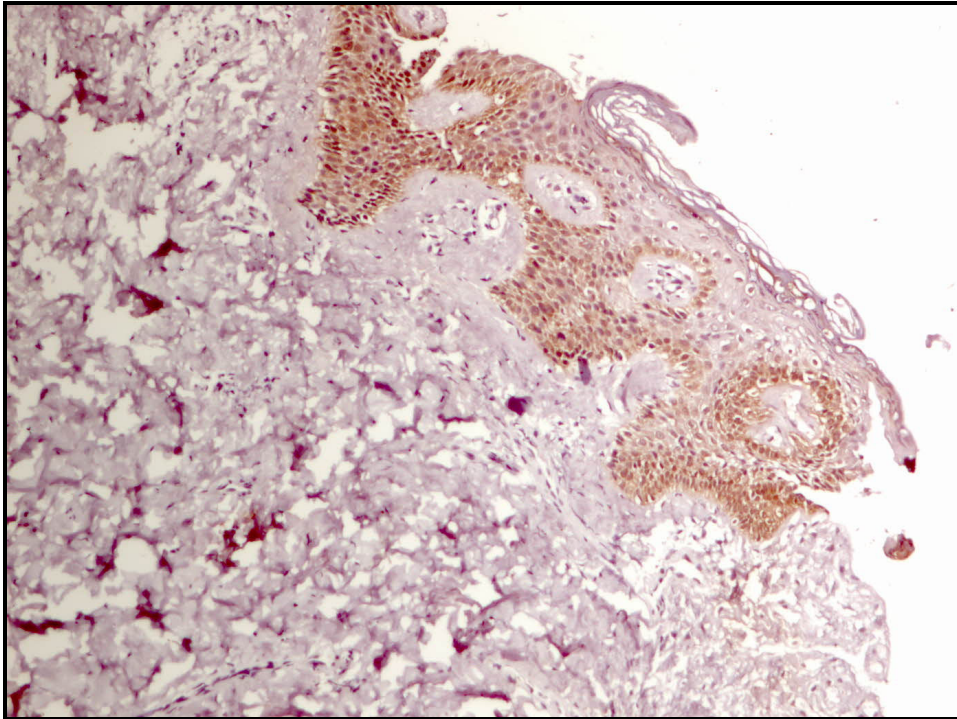
Çalışmaya katılan hastaların deri lezyonlarındaki İFN-gamma ekspresyon skoru ile lezyon dışı alanların İFN-gamma ekspresyon skoru arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,866$) (Şekil 4.21, Şekil 4.22). Kontrol grubundaki hiçbir hastada İFN-gamma boyanması gözlenmedi (Şekil 4.23). Lezyon alanlarındaki İFN-gamma ekspresyon skoru, kontrol hastalarının skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p=0,004$).



Şekil 4.21. Perivasküler lenfositlerde pozitif İFN-gamma boyanması (Orijinal büyütme X40).



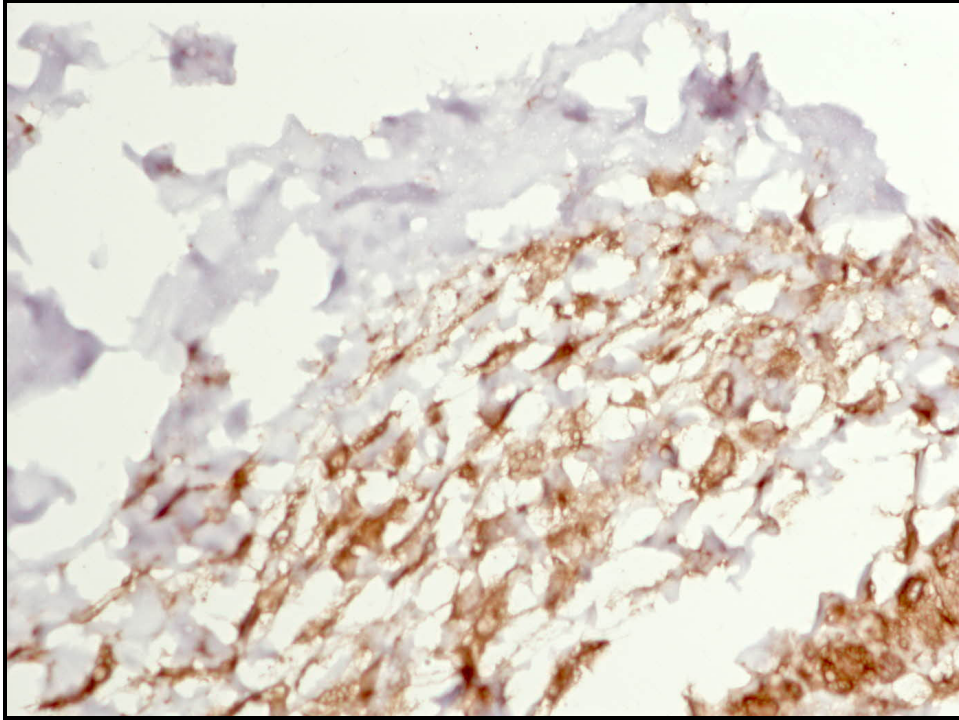
Şekil 4.22. Damar duvarı ve çevresindeki lenfositlerde İFN-gamma pozitifliği (Orijinal büyütme X200).



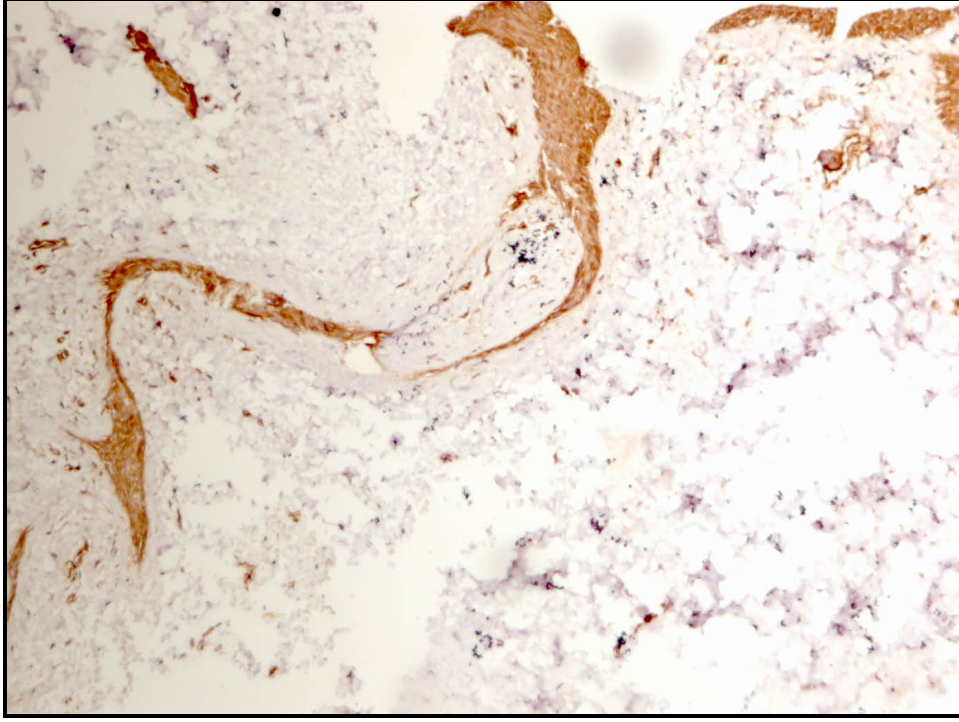
Şekil 4.23. Kontrol cilt biyopsisinde İFN-gamma ile boyanma gösteren inflamatuvar hücre saptanmadı (Orijinal büyütme X100).

İmmünohistokimyasal İL-4 Ekspresyonu

Çalışmaya katılan hastaların deri lezyonlarındaki İL-4 ekspresyonunun skoru, lezyon dışı alanların skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p=0,004$) (Şekil 4.24). Kontrol grubunda iki hastada İL-4 ekspresyonu gözlemlendi. Yine lezyon alanlarındaki İL-4 ekspresyon skoru, kontrol hastalarının İL-4 ekspresyon skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p=0,005$) (Şekil 4.25).



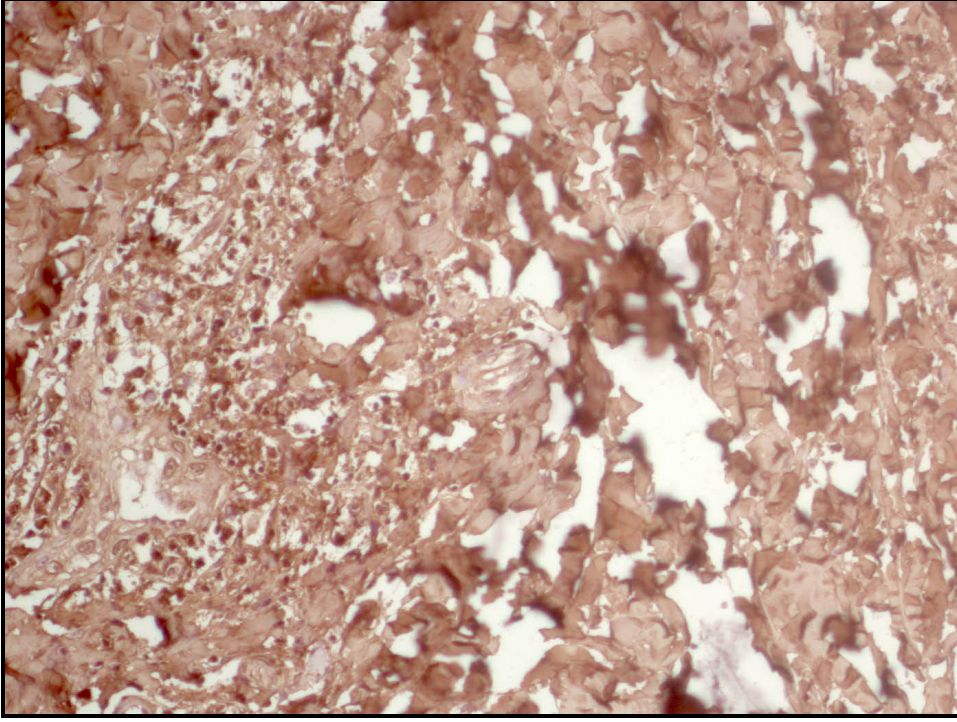
Şekil 4.24. Perivasküler lenfositlerde sitoplazmik/membranöz İL-4 boyanması (Orijinal büyütme X400).



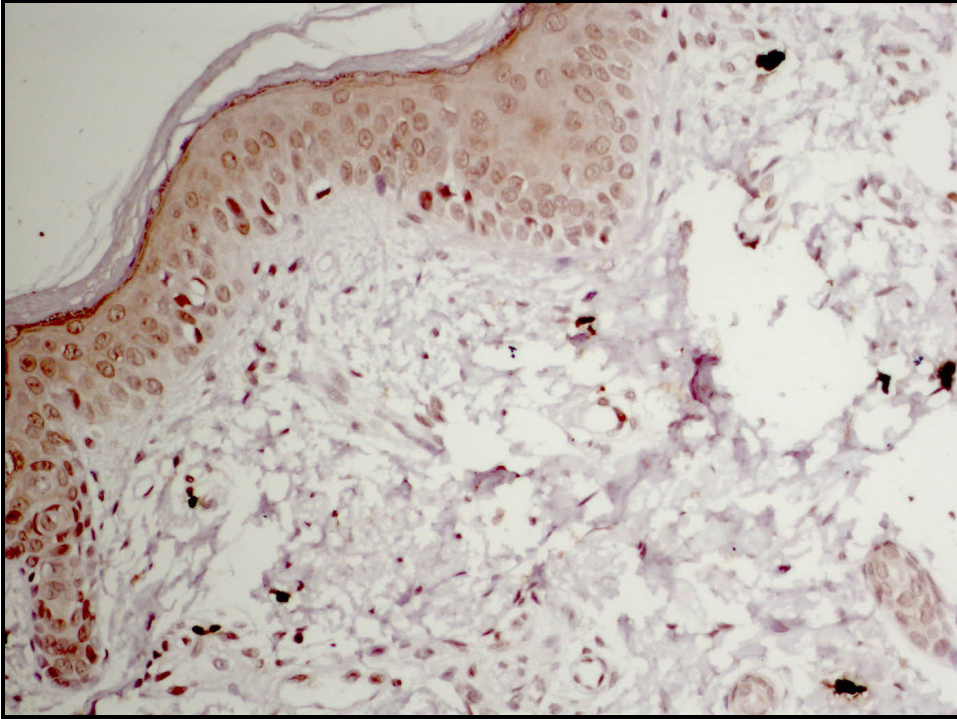
Şekil 4.25. İL-4 pozitif inflamatuvar hücre bulundurmeyen kontrol cilt biyopsisi (Orijinal büyütme X100).

İmmünohistokimyasal İL-17 Ekspresyonu

Çalışmaya katılan hastaların deri lezyonlarındaki İL-17 ekspresyonunun skoru lezyon dışı alanların skoruna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p=0,037$) (Şekil 4.26). Kontrol grubunda bir hastada İL-17 ekspresyonu gözlemlendi. Lezyon alanlarındaki İL-17 ekspresyonunun skoru, kontrol hastalarının İL-17 ekspresyon skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p=0,005$) (Şekil 4.27).



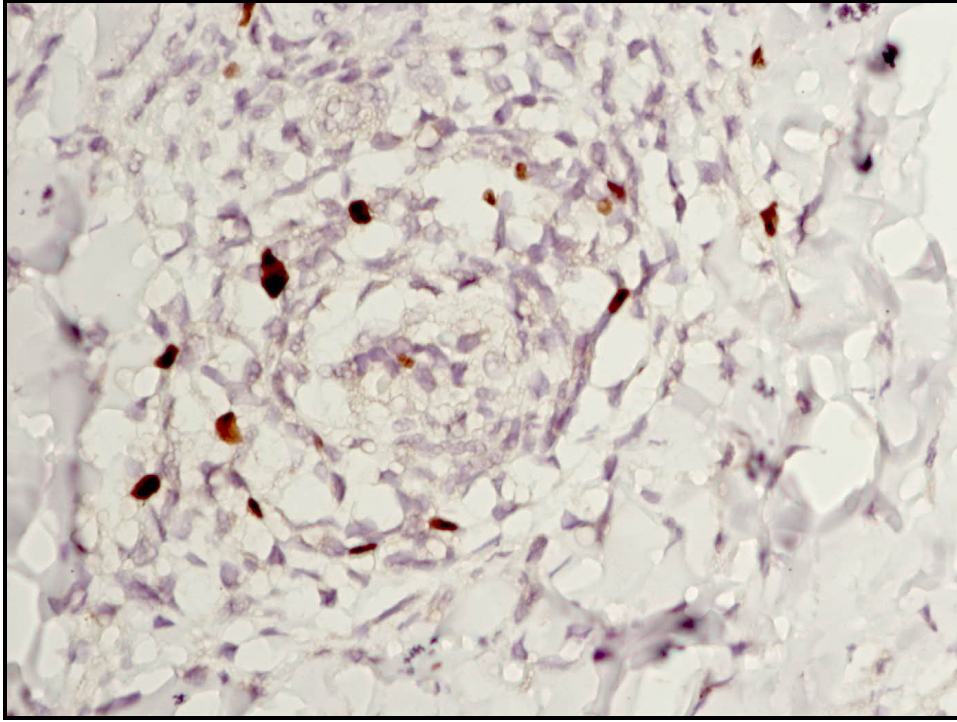
Şekil 4.26. Küçük damar çevresi inflamatuvar hücrelerde İL-17 pozitifliği (Orijinal büyütme X200).



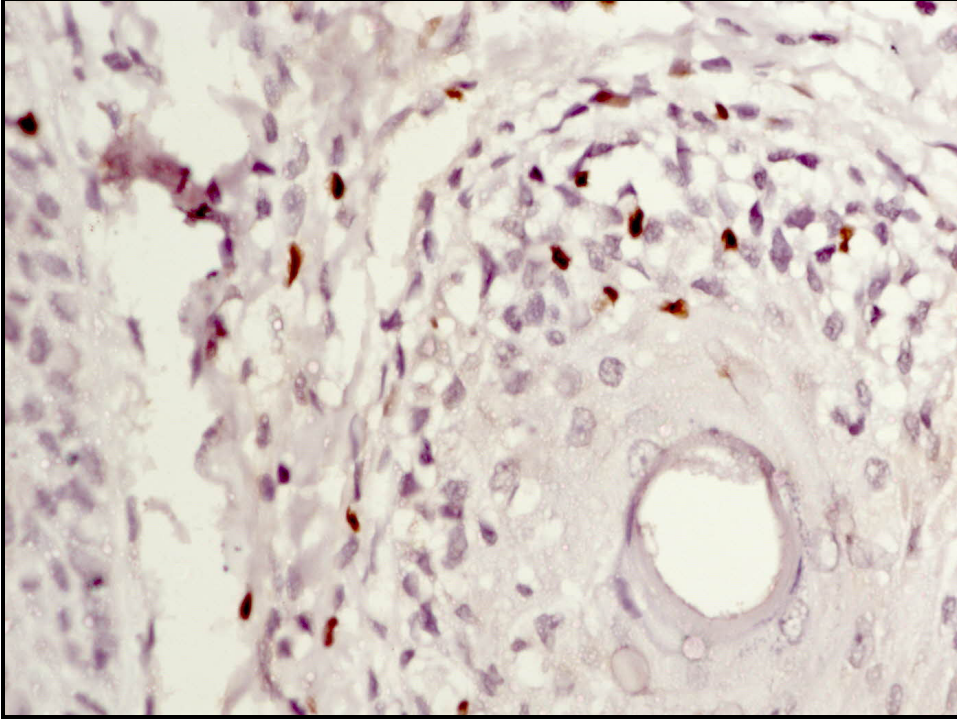
Şekil 4.27. Kontrol cilt biyopsisinde İL-17 ile seyrek hücrede boyanma (Orijinal büyütme X200).

İmmünohistokimyasal FOXP3 Ekspresyonu

Henoch-Schönlein purpura hastalarının cilt biyopsilerinde lezyon bölgesindeki inflamatuvar hücrelerde nükleer boyanma saptandı (Şekil 4.28). Hiçbir hastada lezyon dışı alanlarda FOXP3 ekspresyonu gözlenmedi. Endotel hücrelerinde, epidermiste veya deri eklerinde FOXP3 pozitifliği saptanmadı. Lezyonlu alanlardaki FOXP3 ekspresyonu lezyon dışı alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,022$). Çalışmaya dahil edilen hastaların deri lezyonlarındaki FOXP3 ekspresyonu ile kontrol grubunun FOXP3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,852$) (Şekil 4.29).



Şekil 4.28. FOXP3 pozitifliği gösteren perivasküler inflamatuvar hücreler (Orijinal büyütme X400).



Şekil 4.29. Deri ekleri çevresinde FOXP3 pozitifliği gösteren inflamatuvar hücrelerin bulunduğu kontrol cilt biyopsisi (Orijinal büyütme X400).

TARTIŞMA

Sistemik bir vaskülit olarak neredeyse tüm organ sistemlerini etkilese de, HSP'nin mortalite ve morbiditesinden sorumlu olan komplikasyon böbrek tutulumudur. Ülkemizde HSP hastalarının demografik özelliklerinin, organ tutulum oranlarının ve hasta prognozlarının incelendiği geniş vaka serisine sahip birçok çalışma bulunmaktadır. Özen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 15 merkezden toplanan vaskülit hastalarının özellikleri araştırılmıştır. Bu çalışmada son takvim yılındaki toplam 218 HSP hastası analiz edilmiştir. Bu çalışmaya katılan hastalarda deri döküntüsü tüm hastalarda görülürken, %62,3 hastada eklem tutulumu olduğu, %43,4 hastada da GİS tutulumu olduğu belirtilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşının $9,36 \pm 3,48$ yıl, erkek/kız oranının ise 1,14 olduğu bildirilmiştir. Bu hasta grubunun %28,6'sında böbrek tutulumu olurken beş yıllık izlemde hiçbir hastada son dönem böbrek yetmezliğine gidiş gözlenmemiştir (202). Söylemezoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif analizde 16 merkezdeki toplam 443 HSP hastasının kayıtları incelenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı $10,4 \pm 4,1$ yıl ve erkek/kız oranı ise 2,28 olarak bulunmuştur. Hastaların %36,7'sinin GİS tutulumu olduğu, %35,2'sinin eklem tutulumu olduğu belirtilmiştir. Çalışmadaki tüm hastaların değişik derecelerde böbrek tutulumları olmasına rağmen 179 hastaya (%40,4) böbrek biyopsisi yapılmıştır (203). Konu ile ilgili geniş bir vaka serisinin analizi de Peru ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmaya toplam olarak 254 hasta dahil edilmiştir ve HSP tanısı için American College of Rheumatology (ACR) kriterleri kullanılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı $8,65 \pm 3,59$ yıl ve erkek/kız oranı ise 1,37 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların tamamında deri tutulumu varken, %66'sında eklem, %56'sında GİS tutulumu saptanmıştır. Bu çalışmada böbrek tutulumu olan hasta oranı ise %30 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada hastalar yaş gruplarına göre üçe ayrılmıştır (beş yaş altı, beş-on yaş arası ve on yaşından büyük). Bu yaş gruplarında organ tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Bu analizde hastaların %30'unda böbrek tutulumu olduğu belirtilmiştir (204). Dünyadan yayınlanan diğer serilerde de benzer nitelikte hasta grupları analiz edilmiştir. Gardner-Medwin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada erkek/kız oranı 1,2 olarak belirtilmiştir (205).

Hollanda'dan Aalberse ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 179 HSP hastası değerlendirilmiştir. Hastaların %99'unda hastalık başlangıcı içerisindeki ilk iki haftada deri tutulumu görülürken, hastaların %46'sında artrit, %73'ünde artralji ve %31'inde GİS tutulumu olduğu belirtilmiştir. Henoch-Schönlein purpura'nın daha nadir komplikasyonları arasında sayılan nörolojik komplikasyonlar %3 hastada, orşit ise erkek hastaların %7'sinde gözlenmiştir. Tüm hasta grubunun %29'unda da böbrek tutulumu gözlenmiştir. Bu çalışmada HSP tanı kriteri olarak ACR kriterleri kullanılmıştır. Bu nedenle sadece tipik deri döküntüsü olan hastalar da HSP tanısı almıştır. Ancak 2006'da valide edilen Ankara kriterleri göz önüne alındığında çalışmaya katılan 19 hastanın HSP tanısı alamayacağı yazarlar tarafından belirtilmiştir (206). Yukarıdaki bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızdaki Henoch-Schönlein nefriti hasta grubunda kızlar daha fazlaydı (erkek/kız oranı 0,83). Ayrıca çalışmaya katılan tüm hastalarda deri tutulumu varken, %59,1 hastada eklem tutulumu ve %45,4 hastada GİS tutulumu saptandı. Sunulan hastalarımızdaki bulgularımız Türkiye'den bildirilen serilerle uyum içerisinde.

Söylemezoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada biyopsi yapılan hastalarda en sık renal bulgunun nefrotik sendrom (%25), ikinci en sık bulgunun ise nefritik-nefrotik sendrom olduğu belirtilmiştir (%23,5). Biyopsi yapılan 179 hastanın ISKDC sınıflamasına göre dağılımına bakıldığında hastaların %80,4'ün "grade" II veya III olduğu belirtilmiştir (203). Kawasaki ve arkadaşlarının çalışmasında 1987 ve 1997 yılları arasında tanı alan 61 hasta ve 1998 ve 2008 yılları arasında tanı alan 59 hasta incelenmiştir. Hastaların dağılımına bakıldığında 40 hastanın "grade" 3a ve 53 hastanın da "grade" 3b olduğu belirtilmiştir (207). Peru ve arkadaşlarının çalışmasında ise biyopsi yapılan 26 hastanın 23'ünün ISKDC "grade" II veya III olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada hastaların yarısından fazlasında nefrotik düzeye ulaşmayan proteinüri olduğu belirtilmiştir. Diğer taraftan biyopsi yapılan 76 hastanın 61'inde mikroskopik hematüri, 15'inde ise makroskopik hematüri olduğu belirtilmiştir (204). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu seriyle uyumlu olarak en sık görülen renal bulgu mikroskopik hematüriydi. Çalışmaya katılan bir hastada makroskopik hematüri varken bir diğer hastada da hematüri bulgusuna rastlanmadı. Sunulan hastalarımızdaki ISKDC dağılımının homojen olmadığı, çoğunluğunu "grade" 2 ve 3'ün oluşturduğu (hastaların %95,4'ü) saptanmıştır.

Henoch-Schönlein nefriti hastalarında patogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar sürmektedir. Son yıllarda CD4⁺ T hücrelerinin patogenezdaki yeri de çalışılmaktadır. Hangi alt grubun aktif olduğuna dair yapılan çalışmalarda birbirinden farklı yöntemler ve birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur. Bu konuyu aydınlatmak için yapılan çalışmalardan birisi Tsuraga ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Henoch-Schönlein nefriti tanısı ile izlenen sekiz hasta (dört “grade” IIIa ve dört “grade” IIIb) ve 20 sağlıklı kontrol analiz edilmiştir. Henoch-Schönlein nefriti tanısı ile izlenen hastaların idrar sedimentinde T-bet’in (Th1 transkripsiyon faktörü) göreceli ekspresyonunun daha fazla, GATA-3 ekspresyonunun (Th2 transkripsiyon faktörü) kontrol grubuna göre daha az olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda idrarda T-bet’in mRNA ekspresyonu ile idrar protein/kreatinin oranı arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Yazarlar Th1 yolağının Th2 yolağına göre daha aktif olduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışmada ayrıca immünsüpresif tedavi sonrası T-bet ekspresyonunda azalma olurken GATA-3 ekspresyonunda tedavi öncesi döneme göre değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde Henoch-Schönlein nefriti grubunda Th1 yolağının daha baskın olduğu saptanmıştır (158). Lai ve arkadaşlarının çalışmasında 17 İgAN’li hasta ve 14 kontrol hastasının periferik kan mononükleer hücreleri fitohemaglutinin ve forbol miristat içeren kültür ortamına konulmuştur. İmmünglobulin A nefropatili hastalarda İL-2 reseptörü ve İFN-gamma üretiminin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır (208).

Diğer taraftan İgAN patofizyolojisinde önemli olduğu düşünülen konulardan biri de İgA’nın anormal glikozilasyonudur. Hem İgAN hem de Henoch-Schönlein nefriti, glomerüler mezanjiyal İgA depolanması ile karakterizedir. Aynı zamanda İgG depolanması da gözlenebilir. İmmünglobulinler ile bu yakın ilişki Th2 yolağının da hastalık patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşüncesini uyandırmaktadır (209). Bu görüş Th1’in aktif bulunduğu çalışmalarla ters düşse de literatürde bu görüşü destekleyen yayınlar da bulunmaktadır. Bu çalışmalardan biri Huang ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak Henoch-Schönlein nefriti hastalarında Th1/Th2 oranı ve renal mikrovasküler hasar dokuda incelenmiştir. Bu çalışmaya 32 biyopsi ile Henoch-Schönlein nefriti tanısı almış hasta katılmıştır. Bu hastalar renal histopatolojiye göre dört gruba (“class” II, IIIa,

IIIb, IV/V) ayrılmıştır. Kontrol grubu olarak travma nedeni ile nefrektomi yapılan hastalar alınmıştır. Tüm hasta ve kontrol grubunda böbrek dokusunda İFN-gamma, İL-4 ve CD34 (mikrodamar belirteci) ekspresyonuna bakılmıştır. Böbrek preparatlarında Th1/Th2 oranının Henoch-Schönlein nefriti hasta grubunda kontrol grubuna göre daha az olduğu ve böbrek patolojisi düzeyi ile ters ilişkili olduğu belirtilmiştir. Mikrodamar belirteci olarak kullanılan CD34'ün daha ağır renal patoloji gruplarında arttığı ve Th1/Th2 oranı ile ters ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmanın yönteminde Th17 ve Treg gibi diğer Th alt gruplarının değerlendirilmesi yer almamaktadır (210). Li ve arkadaşlarının çalışmasında, böbrek tutulumu olan ve olmayan toplam 30 HSP hastasında Th2 ve Th17 yüzdelerinin, bu yollara ait transkripsiyon faktörlerinin ve sitokin konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Th1 ve Treg yüzdeleri, bu yollara ait transkripsiyon faktörleri ve sitokin konsantrasyonlarının ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı olmadığı bulunmuştur. Ancak bu çalışmaya katılan hastaların %56,67'sinde renal komplikasyon olduğu belirtilmiştir. Bu komplikasyonlar; yüksek büyütmede 10'dan fazla kırmızı küre olması (n=6) ve/veya 150 mg/gün'den daha fazla proteinüri olması (n=11) ve/veya serum kreatinin düzeyinin 133µmmol/L'den fazla olması olarak tanımlanmıştır (160). Bu çalışmada hastalara biyopsi yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa kaç hastaya biyopsi yapıldığı hakkında bilgi verilmemiştir. Ayrıca kanda dolaşan sitokinlerin kısa ömürlü olması ve hastaların hem renal tutulumu olan ve olmayan hasta grubunu içermesi çalışmanın önemli sınırlılıkları arasında sayılabilir. Ballardie ve arkadaşlarının çalışmasında da İgAN'li hastaların dokularında İL-4 ekspresyonu olduğu ve TGF-β ekspresyonunun ise azaldığı belirtilmiştir (211). Ichinose ve arkadaşlarının çalışmasında İgAN'li hastalarda İL-4, İL-5, İL-6 mRNA ekspresyonunun arttığı bulunmuştur (212).

Bizim çalışmamızda da glomerül ve tübül alanlarında hem İFN-gamma hem de İL-4 sitokin ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha fazla oranda bulunmuştur. Bu sonuç yukarıda tartışılan her iki grup görüşü de desteklemekte ve hem Th1 hem Th2 yollarının hastalık patofizyolojisinde rolü olduğu düşüncesini uyandırmaktadır. Gerçekten literatürde Th1'in veya Th2'nin daha ön planda olduğunu iddia eden çalışmalar olduğu gibi hem Th1 hem de Th2 yolağının aktif olduğunu öne süren yayınlar da mevcuttur. Örneğin Yano ve arkadaşlarının

çalışmasında 28 İgAN'li hastada, 20 İgA dışı mezanjiyal GN hastasında ve 19 sağlıklı kontrolde İL-1alfa, İL-1beta, İL-2, İL-4, İL-6, İL-10, İL-12, İFN-gamma, TGF-beta, TNF-alfa ve PDGF ekspresyonuna bakılmıştır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hem İgAN hem de İgA dışı mezanjiyal GN hastalarında İL-1beta, İL-4, İL-10, İL-12 ve İFN-gamma ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Çalışmada ayrıca 10 İgAN ve beş İgA dışı mezanjiyal GN hastasının böbrek dokusunda sitokin ekspresyonu ile periferik kan mononükleer hücrelerinin sitokin ekspresyon profili karşılaştırılmıştır. Proinflamatuvar nitelikteki İL-1alfa, PDGF-beta'nın böbrek dokusundaki ekspresyonu ve periferik kan mononükleer hücrelerdeki ekspresyonundan daha fazla bulunmuştur. Ayrıca periferik kan mononükleer hücrelerindeki İFN-gamma ekspresyonu ve serum İFN-gamma düzeyi ile glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş ve histopatolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Yapılan diğer sitokin boyamaları (CD3, CD14, CD16 ve CD19) İgAN'de proinflamatuvar sitokinlerin lökositler olduğunu ortaya koymuştur (213). Bizim çalışmamızda da İFN-gamma'nın glomerül ve tübül skoru ile hastaların biyopsi anındaki sabah ilk idrar protein/kreatinin oranları ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. Yine İFN-gamma'nın tübül skoru ile 24 saatlik idrarda protein atılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. Ancak İFN-gamma ekspresyonu ile böbrek histopatolojisinin derecesi arasında bir ilişki saptanamadı. Konu ile ilgili bir diğer çalışma da Lai ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 25 Çinli İgAN'li hastada ve 25 kontrol hastasında böbrek fonksiyon testleri normalken ve klinik remisyon döneminde CD4+ kültür hücrelerinde İL-2, İL-4, İL-5, İFN-gamma mRNA ekspresyonuna bakılmıştır. Hasta grubunda İL-2, İL-4, İL-5, İFN-gamma ekspresyonunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur (214).

Yardımcı Th hücrelerinin bir alt grubu olarak Th17 sekiz sene önce tanımlanmış olsa da hastalıkların patofizyolojisindeki önemi hızla ortaya çıkmıştır. Bu yolağa ait sitokinlere ve hücre tiplerine yönelik hem deneysel hem de insanlarda yapılan çalışmalar GN patogenezinde önemli bir rol oynadıkları gerçeğini su yüzüne çıkarmıştır. Gan ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmada fareler myeloperoksidaz verilerek sensitize edilmiştir. "Wild" tipte fareler doğrudan nekrotizan GN geliştirirken, İL-17^{-/-} olan fareler ise nekrotizan GN'den korunmuştur.

Aynı zamanda bu farelerde makrofaj göçü ve renal CCL5 ekspresyonu daha az görülmüştür. Yazarlar bu sonuçlarla otoimmün anti-MPO GN'sinin tedavisinde İL-17A'nın terapötik bir hedef olabileceği yorumunu yapmışlardır (215).

Th17 hücrelerinin renal inflamasyondaki rolünün araştırıldığı başka çalışmalar da bulunmaktadır. Ancak literatürde Henoch-Schönlein nefritinde böbrek dokusunda diğer Th alt grupları ile birlikte İL-17 varlığını araştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. Jen ve arkadaşlarının çalışmasında HSP'de Th17 hücrelerinin rolü araştırılmıştır (161). Çalışmaya katılan hastaların özelliklerine bakıldığında yaş ortalamasının bizim serimizden daha küçük olduğu görülmektedir. Jen ve arkadaşlarının serisinde yalnızca altı hastada renal tutulum (mikrohematüri ve/veya hafif proteinüri) olduğu ve hastaların tamamının altı hafta içerisinde sekel kalmadan ve komplikasyon görülmeden iyileştiği belirtilmiştir. Bu durum hasta serisinin renal inflamasyon yönünden bizim serimizden daha hafif olduğu düşüncesini uyandırmaktadır. Th17 hücrelerinin fonksiyonunu araştırırken doku haricindeki diğer yöntemler (akut dönemde ELISA ile İFN-gamma, İL-17, İL-23, TGF- β sitokinlerinin tayini, akım sitometri ile Th17 ve Th1 yüzdelerinin belirlenmesi, hücre kültür süpernatantlarında İL-17 ve İFN-gamma düzey tayini gibi) kullanılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, Th17 hücrelerinin ve sitokinlerinin HSP hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek iken Th1 ve ilgili sitokinlerin HSP hastalarında ve kontrol grubunda aynı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Hasta grubunda Th1 hücrelerinin ve Th1 ilişkili sitokinlerin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı bulunmaması ve Th17 stabilizasyonundan sorumlu olan İL-23'ün hem hasta hem de kontrol grubuna göre aynı olması bu hastaların hafif seyretmesinde rol oynamış olabilir. Bizim serimizde ise hastaların hepsi "grade" II ve üstü olup yukarıda bahsi geçen çalışmadan daha ağır hastalar oldukları düşünülebilir. Çalışmamızda hem Th17 hem de Th1 yollarının aktif olduğu görülmüştür ki bu da hastalardaki daha ciddi böbrek patolojilerinden sorumlu tutulabileceği düşünülmüştür. Bizim serimizde yer alan hastaların klinik belirteçler (biyopsi sırasında kalitatif proteinüri miktarı, serum albumin düzeyi ve biyopsi preparatlarındaki kresent yüzdesi gibi) ile ilişkilerin saptanmış olması bu gözlemi güçlendirmektedir. Bu karşılaştırmadan çıkarılabilecek bir diğer sonuç ise renal

inflamasyonda T hücre alt gruplarının değerlendirilmesinde inflamasyonun geçtiği yer olan böbrek dokusunda yapılan değerlendirmelerin çok daha bilgi verici olmasıdır.

Bizim çalışmamızda da İL-17'in etkisi klinik ve patolojik korelasyonlarda da ön plana çıkmaktadır. İnterlökin-17 glomerül skoru ile biyopsi sırasında kalitatif proteinüri miktarı arasında ilişki saptanırken, İL-17 glomerül veya tübül skorları ile biyopsi sırasındaki spot idrar protein/kreatinin oranları, biyopsiden önce toplanan 24 saatlik idrar tetkikindeki proteinüri miktarları arasında bir ilişki bulunamadı. Bu durumun vaka sayısının azlığı ile ilişkili olduğu düşünüldü. İnterlökin-17 glomerül skoru ile biyopsi sırasındaki serum albumin düzeyi arasında ters yönde ilişki saptanmasının da proteinüri ile ilişkinin bir diğer ifadesi olabileceği düşünüldü.

Farklı GN tipleri arasında kresentik GN en ağır seyreden ve en kötü prognoza sahip GN tipleri arasında yer almaktadır. Kresentik GN'lerde lökosit birikimi renal inflamasyona ve renal hasara yol açmaktadır. Kresentik glomerüllerde makrofaj, Th hücreleri ve fibrin varlığı glomerül hasarından gecikmiş tipte hipersensitivitenin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Kresentik GN'lerde hangi Th alt tipinin sorumlu olduğuna dair yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Summers ve arkadaşlarının çalışmasında adaptif immüniteden yoksun bırakılmış *rag1^{-/-}* fare modelinde antijene özgül bir GN modeli yaratılmıştır (216). Daha sonra bu farelere Th1 ve Th17 hücreleri verilmiştir. Yalnızca Th1 verilen farelerde albuminüri düzeyi artmazken, Th1 ve Th17 birlikte verilen farelerde albuminüri ciddi oranda artış göstermiştir. Modelde, Th1 verilen farelerde makrofaj göçünü sağlayan CCL2 ve CCL5 maddelerinin mRNA'larının arttığı gösterilmiştir. Kresent oluşumu ve fibrinoid nekroz Th1 verilen farelerde görülürken Th17 verilen farelerde gözlenmemiştir. Yazarlar proteinüri oluşumunda Th17 hücrelerinin rolünü göstermişlerse de kresent oluşumunu sağlayan Th alt tipinin Th1 olduğunu öne sürmüşlerdir. Tulone ve arkadaşlarının benzer nitelikteki fare modelinde kresent oluşumundan Th17 hücrelerinin sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir (217). Okada ve arkadaşlarının çalışmasında Th17 farklılaşmasından sorumlu olan dendritik hücre reseptörüne karşı geliştirilen antikor verilen farelerde, İL-17 ekspresyonunun ve kresent oluşumunun daha az olduğu gösterilmiştir (218). Bizim çalışmamızda da kresentik grup ile kresentik olmayan grup arasında immünhistokimyasal boya skorları farklı bulunmadı. Ancak İL-17 ekspresyonu arttıkça kresent yüzdesinin

arttığına gösterilmesi bu yolağın renal inflamasyon ile doğrudan ilişkisini işaret ettiği düşünüldü.

İmmünolojik sistemde düzenleyici hücreler olarak da bilinen Treg'lerin HSP'deki rolüne ilişkin önemli çalışmalar da başlamıştır ancak bunların biri hariç hepsi hastaların serumunda çalışılmıştır. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında 46 akut HSP hastasında ve 30 sağlıklı kontrolde T-bet, GATA-3 ve FOXP3 gibi transkripsiyon faktörleri PCR ile ölçülmüştür (219). Aynı zamanda periferik kan mononükleer hücrelerinde CD4⁺ CD25⁺ pozitif hücreler akım sitometrisi ile ölçülmüştür. Hasta grubunda GATA-3 ve FOXP3 mRNA düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek, T-bet mRNA düzeyi ise daha düşük bulunmuştur. Akım sitometrisi ile bakılan CD4⁺ CD25⁺ Treg düzeyi ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Serum örneklerinin çalışıldığı bir diğer çalışma da Lin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 63 erişkin İgAN'li hastada Th17 ile birlikte Treg'lerin fonksiyonel alt grupları olan FoxP3^{low} "resting" Treg ve CD45RA⁺FoxP3^{high} "activated" Treg yüzdeleri değerlendirilmiştir. Aynı zamanda transkripsiyon faktörleri (FOXP3 ve ROR γ t) ve ilgili Treg ve Th17 sitokinleri ile birlikte FOXP3 ve İL-17A'nın renal ekspresyonu da analiz edilmiştir (85). Çalışmada İgAN'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek Th17 yüzdesi ve daha düşük CD45RA⁺FoxP3^{high} Treg yüzdesi bulunmuştur. Bu bulguya paralel olarak ROR γ t mRNA/FoxP3 mRNA oranının İgAN'li hastalarda artmış olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak "activated" Treg yüzdesinin; sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, 24 saatlik idrarda proteinüri ile ters yönde ilişkili olduğu bulunmuştur. Diğer taraftan aktive Treg yüzdesinin öngörülen ("estimated") glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Serum sitokin düzey analizinde İgAN'li hastalarda İL-17A, İL-21, İL-23, İL-1 β ve İL-6 artarken, İL-10'un azaldığı ve serum İL-17A'nın 24 saatlik proteinüri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Hasta ve kontrol gruplarında TGF- β 1 farklı bulunmamıştır. Bu çalışmada İgAN'li hastalarda renal interstisyel alanda FOXP3⁺ mononükleer hücre renal infiltrasyonunun da gözlemlendiği ve bu infiltrasyonun %25'ten fazla tübüler atrofi/interstisyel fibrozis olan alanlarda daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da HSP nefriti doku örnekleri ile, kontrol grubu doku örnekleri arasında birim alan başına düşen glomerüler ve tübüler FOXP3⁺ hücre sayısında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan fark bulunmadı.

Ancak interstisyel bölgede birim alana düşen FOXP3⁺ hücre sayısı HSP nefritinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazlaydı. Sadece bir hastada glomerüler FOXP3 ekspresyonu gözlenirken hastaların çoğunda interstisyumda FOXP3 ekspresyonu gözlendi. Lin ve arkadaşlarının çalışmasında tübüler IL-17A ekspresyonu gösteren hastaların (%53,9) böbrek fonksiyonlarının daha düşük, proteinürilerinin daha yüksek ve tübülointerstisyel hasarlarının daha fazla olduğu görülmüştür (85). Serumda Treg oranı bu hastalarda düşük bulunurken dokuda bu hücrenin ekspresyonunun varlığını açıklamak güçtür. Dokuda hasarlayıcı Th17 ve Th1 aktivitesine karşı bir reaksiyon olarak ortaya çıktığı düşünülebilir. Öte yandan Th plastisitesi göz önüne alındığında bu hücrelerin inflamatuvar tetikleyicilerle daha inflamatuvar Th tiplerine dönüşümleri söz konusu olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların glomerül ve tübül yaygınlık ve şiddet skorlarının ortanca değerlerine bakıldığında tübül skorlarının glomerül skorlarına göre genellikle daha yüksek olması dikkat çekicidir. Roberts ve arkadaşlarının çalışmasında İgAN'li hastalarda tübülointerstisyel alandaki değişikliklerin glomerül üzerinde belirleyici olduğu ve fibrozisin renal fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (124). Literatürdeki bazı çalışmalarda bu bulguya benzer şekilde lupus nefriti hastalarında tübülointerstisyel lezyonların ciddiyetinin glomerüler proliferatif lezyonlar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu hasta grubunda interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi parametrelerin renal prognozun belirlenmesinde bağımsız risk faktörleri olduğu ve glomerüler hastalık aktivitesinin interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ve kronik glomerüler lezyonların da tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bütün bu bulgular interstisyel alanın glomerüler bölgeyi etkilediği sonucuna işaret etmiştir (220). Bizim çalışmamızda da tübülointerstisyel inflamasyonun tüm nefronu etkilediği sonucuna ulaşılabilmektedir.

Cilt tutulumu olan HSP hastalarında dokuda sitokinlerin rolünü araştıran çalışmalardan birisi Beşbaş ve arkadaşları tarafından 1997'de yayınlanmıştır (221). Bu çalışmada ACR kriterlerine göre HSP tanısı almış 20 çocuk hasta katılmıştır. Henoch-Schönlein purpura tanısı tüm hastalarda deri biyopsisi ile doğrulanmıştır. Tüm hastalarda döküntünün çıktığı ilk 48 saat içinde hem döküntü olan bölgeden hem de döküntünün olmadığı deri bölgesinden biyopsi yapılmıştır. Tüm döküntüler

kaybolduktan sonra deri biyopsileri tekrar edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalarda akut dönemde ve remisyon döneminde serum TNF- α ve İL-1 β düzeylerine bakılmıştır. Deri biyopsileri ışık ve immunflorasan mikroskop kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm deri biyopsi preparatları immünohistokimyasal olarak TNF- α , İL-1 β , İL-6 ile boyanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların %75'inde artrit/artralji, %70'inde GİS tutulumu ve %45'inde renal tutulum (hematüri ve/veya proteinüri), böbrek tutulumu olan üç vakada nefritik ve nefrotik sendrom, bir hastada da akut böbrek yetmezliği bulguları olduğu belirtilmiştir. İmmünohistokimyasal TNF- α boyanmasının epiderminin bazal hücrelerinde granüler ve intrasellüler nitelikte olduğu belirtilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak TNF- α boyanan hücre yüzdesinin döküntünün olduğu yerlerden alınan deri biyopsilerinde döküntü olmayan yerlerden ve remisyon döneminde alınan biyopsilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Akut dönemde alınan serum TNF- α düzeyi remisyon dönemine göre daha yüksek bulunmuştur. İmmünohistokimyasal olarak İL-1 β ve İL-6 boyanan hücre yüzdesi döküntü olan yerlerden alınan biyopsilerde döküntü olmayan yerlere ve remisyon döneminde alınan biyopsilere göre daha yüksek bulunmuştur. Literatürde TNF- α 'nın rolünün araştırıldığı başka çalışmalar da bulunmaktadır. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında TNF- α ailesinin bir üyesi olan "Tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK)" molekülü çalışılmıştır (222). Bu molekül birçok otoimmün ve enfeksiyon hastalığında vurgulanan bir moleküldür. Bu çalışmada TWEAK molekülünün HSP patogeneziindeki rolü ve insan dermal mikrovasküler endotel hücrelerde kemokin üretimine katkısı araştırılmıştır. Hem HSP hastalarında hem de psöriazis vulgaris ve atopik dermatit hastalarında serum TWEAK düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Serum TWEAK düzeylerinin psöriazis vulgaris ve atopik dermatit hastalarında artmazken HSP'nin akut döneminde arttığı bulunmuştur. İnsan dermal mikrovasküler endotel hücrelerde TWEAK molekülünün CCL5 ve CXCL8 üretimini hem mRNA hem de protein düzeyinde arttırdığı bulunmuştur. Western blot analizinde TWEAK molekülünün insan dermal mikrovasküler endotel hücrelerde nükleer faktör- κ B aktivasyonunun düzenleyicisi olarak görev yaptığı ve kemokin üretimini artırarak kutanöz vaskülit hastalarında lökosit migrasyonunu arttırdığı sonucuna varılmıştır.

Sonuçlara genel olarak bakıldığında TNF- α 'nın hem doku düzeyinde hem de serumda artmış olması akut hastalık döneminde Th1 yanıtının artmış olabileceği olarak yorumlanabilir. TNF- α önemli bir inflamatuvar sitokin olmakla birlikte tüm inflamasyonu açıklayamayabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da IFN-gamma, İL-4, İL-17 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum hastalık sürecinde sadece tek bir yardımcı T hücre yolağının sorumlu olmadığı, tüm hücre tiplerinin rol oynadığı görüşünü uyandırmaktadır. Düzenleyici T hücrelerini temsil ettiği düşünülen FOXP3 ekspresyonunun lezyon bölgesi ile lezyon dışı bölge arasında farklılık göstermesine rağmen lezyon bölgesinden alınan biyopsilerde kontrol grubu biyopsileri arasında istatistiksel fark olmamasının nedeninin vaka sayısının azlığı olabileceği düşünülmüştür. Hücre aracılıklı immünitinin inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yardımcı T hücre alt gruplarının deri döküntülerinin gelişim sürecinde rol oynaması, immün sisteminin başka enstrümanlarının da patogeneizde rolü olabileceği düşüncesini uyandırmaktadır. Örneğin Kawana ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada deri ve böbrek tutulumu olan HSP hastalarında kompleman sisteminin rolü araştırılmıştır (223). Bu çalışmada 15 HSP hastasının 11'inde papiller dermisin damar duvarlarında ve/veya damarların subpapiller dermal pleksuslarında C5, C6, C7, C8, C9 ve C5b-9 antijenlerinin depolanması gösterilmiştir. Bu antijenlerin damar duvarlarındaki varlığı terminal kompleman aktivasyonunu işaret etmiştir. Yazarlar bu çalışmada hem deri hem de böbrek lezyonlarının gelişiminde kompleman aktivasyonunun rol aldığı öne sürmüşlerdir.

Bütün sonuçlar ve literatürdeki farklı sonuçlar birbiri ile karşılaştırıldığında üzerinde durulması gereken bir diğer konu da farklı Th alt gruplarının gelişim sürecinde birbirinden ne zaman ve nerede ayrıldığı konusudur. Örneğin Th17 ve Treg'ler birbirine ters immünolojik rollere sahip olsalar da her iki hücre alt tipi immünolojik ağacın birbirine yakın dalları arasında yer almaktadır. Her iki hücre tipi farklılaşmak için TGF- β 'ya gereksinim duyarlar. Eğer ortamda yalnızca TGF- β varsa FOXP3 ekspresyonu artar ve hücre Treg olarak farklılaşır. Diğer taraftan inflamasyon varlığında, inflamatuvar sitokinlerden olan İL-6 sayesinde TGF- β , Th17 farklılaşmasını ve inflamasyonu artırır. Sitokin ortamındaki bunun gibi değişiklikler "naive" Th hücrelerinin Treg veya Th17 olarak farklılaşmasını sağlamaktadır (224).

Buna benzer bir diğerk durum da İL-9'da görölmektedir. İnterlökin-9; Th1, Th2, Treg ve Th17 hücrelerinin hepsinden salgılanmaktadır. İnterlökin-9, Th2 tarafından salgılanırsa nematod enfeksiyonlarına karşı koruyucu bir görev yapmaktadır. Diğerk taraftan Th17 tarafından salgılanırsa deneysel otoimmün ensefalomyelite yol açarken, Treg tarafından salgılanırsa deneysel otoimmün ensefalomyelite karşı koruyucu bir fonksiyon görmektedir (62). Bütün bu bilgiler inflamasyona karşı immünolojik yanıtların tek yönlü olmadığı ve birbirleri ile yakın ilişkiler içerdiğini göstermektedir. Örneğın Mathur ve arkadaşlarının çalışmasında bir Th1 transkripsiyon faktörü olan T-bet'in Th17'nin instabilitesinden sorumlu olduğu ve Th17 hücrelerinin Th1 benzeri bir fenotipe dönüşebilecekleri belirtilmiştir (225). Buna benzer nitelikte yapılan diğerk çalışmalarda eğer uygun şartlar varsa Th17 hücrelerin Th1 özelliklerini kazanarak T-bet ve İFN-gamma ekspresyonuna sahip olabilecekleri gösterilmiştir (226).

Bu bilgilere ek olarak Th1 ile Th17 arasındaki bu ilişkinin bir benzeri de Th2 ile Th17 arasında bulunmaktadır. Normal şartlar altında Th2 tarafından salgılanan İL-4, Th17 farklılaşmasını ve İL-17 sekresyonunu inhibe etmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda in vitro veya ex in-vivo olarak üretilen Th17, Th2'nin çoğaldığı koşullara konulduğunda veya helmint enfeksiyonu olan farelere enjekte edildiğinde İL-4 ürettiği saptanmıştır (227).

Farklı Th yolları arasındaki araştırmaların bir kısmı da Th1 ve Th2 üzerine yapılmıştır. Normal şartlarda farklı görevleri olan bu iki yolağa ait hücreler birbirini zıt yönlerde etkilemektedir. Örneğın in vitro çalışmalar Th2 ilişkili GATA-3'ün İFN-gamma'yı, Th1 ilişkili T-bet'in de GATA-3'ü inhibe ettiği bilinmektedir (226). Ancak bu bilgiyi tersine çevirecek sonuçlara ulaşılan çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğın Hegazy ve arkadaşlarının çalışmasında in vitro ortamda İL-12, İFN-gamma ve İFN-alpha/beta olan ortamlarda kültür edilen Th2 hücrelerinin İFN-gamma üreten hücrelere dönüşebileceği saptanmıştır (228).

Bilinen bu yardımcı T hücreleri dışında son dönemlerde iki yeni yardımcı T hücrelerine ait yazılar da literatürde yer almaya başlamıştır. Daha önce de bahsedilen Th2 hücrelerinin İFN-gamma ekspresyonu yeteneğine benzer şekilde bu hücrelerin İL-9 salgılamak üzere yeniden programlanabileceği belirtilmiştir. Bu raporlar Th9 hücreleri adı verilen yeni bir yardımcı T hücre alt grubunun tanımlanmasına yol

açmıştır (229, 230). Bu hücreler tıpkı Th2 hücreleri gibi STAT-6'ya gereksinim duymaktadır (58). Bu hücrelerin allerjik inflamasyonda rol aldıkları düşünülmektedir (60). Ancak son dönemde hem otoimmünite ile hem de *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonundaki rolleri tanımlanmıştır (63,64). Ancak bu bilgileri sorgulayan bazı yazılarda İL-9 salgılayan hücrelerin ayrı bir Th hücresi olarak mı tanımlanması gerektiği yoksa aktive olmuş bir T hücresi mi olduğuna dair tartışmalar halen devam etmektedir. İnterlökin-9 sitokininin Th1, Th2, Th17, Treg hücrelerinin hepsinden salgılanabilmesi immünolojik sisteminin plastisitesinin bir sonucu olarak da değerlendirilebilir (226). Son dönemde yeni tanımlanan bir diğer Th alt tipi de "follicular T helper (TFH)" hücreleridir. "Naive" T hücrelerinin marjinal bölgede ve germinal bölgede yer alarak germinal merkezlerin oluşmasında kritik öneme sahip oldukları düşünülmektedir. Bu hücre tipinin farklılaşmasının İL-6, İL-21, STAT-3 ve "B cell lymphoma 6" adı verilen moleküller tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (231). Bu hücrelerin sistemik otoimmünitenin düzenlenmesinde rol aldıkları düşünülmektedir (226).

Yardımcı T hücre alt gruplarının fonksiyonlarının daha iyi tanımlanması bu hücrelerin ve sitokinlerin inflamatuvar özellik gösteren bölümlerinin birer terapötik hedef olabileceği fikrini uyandırmıştır. İnterlökin 23 ve İL-12'nin ortak alt ünitesi olan p40'a karşı geliştirilen antikolarlar hem Th1'i hem de Th17'yi inhibe etmektedir. Şu ana kadar ustekinumab ve ABT-874, p40'a karşı geliştirilen iki monoklonal antikordur. Bu antikolar psöriazis, Crohn hastalığı ve multipl sklerozda denenmiştir (232). Griffiths ve arkadaşlarının çalışmasında psöriazis tedavisinde ustekinumab, TNF- α 'yı hedefleyen ilaçlardan daha etkin bulunmuştur (233).

Literatürde Th alt gruplarında birbiriyle çelişen sonuçlar, Th plastisitesi ve zamanlama ile de yorumlanabilir. Örneğin bizim çalışmamızda Treg'lerin varlığının plastisite ile bunların Th17'ye dönüşme durumları ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Öte yandan Treg'lerin gerekli antiinflamatuvar dengeyle HSP'nin sınırlı gidişinde de rol oynuyor olabilecekleri de düşünülebilir.

Sonuç olarak her yardımcı T hücre alt grubuna ait ayrı, özelleşmiş ve sistematik farklı yapılar tanımlansa da, tüm bu yollar bir bütünlük içerisinde hareket eder ve birbirlerinin fonksiyonlarını kazanabilirler. Bu süreçlerin disregülasyonu sonucunda otoinflamatuvar olaylar gelişebilir. Bu süreçlerin ve bu

sistemde yer alan hücrelerin daha iyi anlaşılması ileride tedavide kullanılma potansiyellerini artırmaktadır.

SONUÇLAR

1. Henoch-Schönlein nefriti çalışma grubunda biyopsi sırasında 19 hastada mikroskopik hematüri ve proteinüri, iki hastada makroskopik hematüri ve bir hastada izole proteinüri vardı.
2. Histopatolojik olarak 22 hastanın 21'inin ISKDC "Grade" 2 veya 3'e ait olduğu saptandı.
3. 11 yıllık bir süreçte 22 Henoch-Schönlein nefrit hastasının dokularına ve medikal bilgilerine ulaşmak düzenli, sistematik bir arşiv sistemi ile mümkün olmuştur. Böbrek tutulumunun HSP hastalarında prognozu etkileyen önemli faktörlerden biri olduğu göz önüne alınırsa bu hastalığın patogenezi açıklamaya yönelik yapılan çalışmalarda bu doku örnekleri çok önemlidir. Bu durum düzenli bir arşiv sisteminin önemini bir kez daha vurgulamıştır.
4. Henoch-Schönlein nefriti hastalarının böbrek biyopsi örneklerinde İFN-gamma, İL-4, İL17 ekspresyonunun kontrol böbrek biyopsi örneklerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu görüldü.
5. Henoch-Schönlein nefriti hastalarının böbrek biyopsi örneklerinde İFN-gamma ekspresyonunun glomerül ve tübül skorları ile biyopsi sırasında spot idrar protein/kreatinin oranının ilişkili olduğu, yine tübül skoru ile 24 saatlik idrarda protein atılımı arasında ilişki olduğu görüldü.
6. Henoch-Schönlein nefriti hastalarının böbrek biyopsi örneklerinde İL-4 ekspresyonunun glomerül skoru ile kresent yüzdesinin ve spot idrarda kalitatif olarak bakılan proteinürinin ilişkili olduğu görüldü. İnterlökin-4 glomerül skoru ile biyopsi sırasındaki serum albumin düzeyi arasında ters ilişki saptandı.
7. Henoch-Schönlein nefriti hastaların böbrek biyopsi örneklerinde İL-17 glomerül skoru ile biyopsi sırasındaki serum albumin düzeyi arasında ters yönde ve biyopsi sırasında kalitatif ölçülen proteinüri miktarı ile doğrusal ilişkisi olduğu görüldü. İnterlökin-17 glomerül skoru ile kresent yüzdesi arasında doğrusal ilişki saptandı.
8. Sonuçlarımız Henoch-Schönlein nefritinde yardımcı T hücrelerinden, Th1, Th2 ve Th17'nin inflamasyonda etkin rol oynadığını düşündürmektedir. İlgili sitokinlerin böbrek hastalığının klinik bulgusu olan proteinüri ile ilişkileri

inflamatuvar hasardaki rollerini desteklemektedir. Glomerüler olarak saptanan bu sitokinlerin, tübülointerstisyumda da yer almaları tübülointerstisyumun glomerüle etkisini de düşündürmektedir.

9. Henoch-Schönlein nefriti hastalarının böbrek biyopsi örnekleri ile kontrol grubu arasında μm^2 'ye düşen glomerüler ve tübüler FOXP3⁺ (Treg transkripsiyon faktörü) hücre sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak interstisyel bölgede μm^2 'ye düşen FOXP3⁺ hücre sayısının Henoch-Schönlein nefritinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu görüldü. FOXP3'teki sınırlı boyanma düzenleyici özellikteki bu hücrelerin reaktif artışı olarak yorumlanabilir.
10. Hasta grubunda 14 olgunun (%63,63) böbrek biyopsisinde kresent oluşumu saptandı. Kresentik hasta grubu ile kresentik olmayan hasta grubu arasında immünohistokimyasal boyanma özellikleri arasında fark bulunmadı. Ancak Henoch-Schönlein nefriti hastalarında İL-17 glomerül skorunun kresent yüzdesi ile ilişkili olduğu görüldü. Bu bulgu Th17'nin kresent oluşumunda dolayısıyla daha ciddi renal seyirde etkin olduğunu düşündürmektedir.
11. Henoch-Schönlein purpura deri lezyonlarında İFN-gamma, İL-4, İL-17 ekspresyon skorunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu, birim alana düşen FOXP3⁺ hücre sayısının kontrol grubu ile istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.
12. Hastalarda lezyonlu ve lezyonsuz deri karşılaştırıldığında, lezyon alanlarında İL-4, İL-17, FOXP3 ekspresyon skorunun lezyon dışı alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu, ancak İFN-gamma ekspresyon skorunun farklı olmadığı görüldü.
13. Yine söz konusu sitokinlerin HSP lezyonundaki varlıkları bu vaskülitin patogenezinde Th1, Th2 ve Th17'nin yer aldığına işaret etmektedir. Öte yandan kontrol cilt örneklerinde de boyanma olmasına rağmen lezyonlu deride lezyonsuz alana göre FOXP3'ün belirgin boyanması yani düzenleyici özellikteki antiinflamatuvar Treg temsilcisi olan FOXP3 boyanması HSP'deki cilt lezyonunun sınırlı kalmasının nedeni olarak ta yorumlanabilir. Gerçekten HSP'nin cilt lezyonu genellikle kendini sınırlayan bir seyir gösterir ki çalışılan

hastaların hepsinde cilt lezyonları sorunsuz olarak düzelmiştir. Bu nedenle HSP'nin sınırlı kalabilmesinde Treg'lerin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

14. Çalışmamızdaki bulguların daha geniş serilerde doğrulanması gerekmektedir. Bu şekilde daha geniş bir vaka serisinde prognozu olumsuz giden hastalarla da ilişki aranabilir. Ayrıca ISKDC alt gruplarındaki sayılar arttırılabilirse bu sınıflar arasındaki farklılıklar da ortaya konabilir. Glomerüldeki sitokin boyanmalarının hücre orijinine yönelik "laser capture" gibi yöntemlerle daha detaylı çalışmalarına gereksinim duyulabilir.

KAYNAKLAR

1. Gonzales LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Int J Dermatol* 2009; 48: 1157-1165.
2. Chung AC, Lan HY. Chemokines in renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 802-809.
3. General Properties of Immune Responses. In: Abbas AK, Lichtman AH (eds.), *Cellular and Molecular Immunology* (5th ed.), Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 3-15.
4. Effector Mechanisms of Cell-Mediated Immunity. In: Abbas AK, Lichtman AH (eds.), *Cellular and Molecular Immunology* (5th ed.), Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 298-317.
5. Tipping PG, Kitching AR. Glomerulonephritis, Th1, Th2: What's new? *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 207-215.
6. Sallusto F, Lenig D, Mackay CR, Lanzavecchia A. Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes. *J Exp Med* 1998; 187:875-883.
7. Kim CH, Rott L, Kunkel EJ, et al. Rules of chemokine receptor association with T cell polarization in vivo. *J Clin Invest* 2001; 108: 1331-1339.
8. Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, Panzer U. The Th17 immune response in renal inflammation. *Kidney Int* 2010; 77: 1070-1075.
9. Huang XR, Tipping PG, Shuo L, Holdsworth SR. Th1 responsiveness to nephritogenic antigens determines susceptibility to crescentic glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 1997; 51: 94-103.
10. Coelho SN, Saleem S, Konieczny BT, Parekh KR, Baddoura FK, Lakkis FG. Immunologic determinants of susceptibility to experimental glomerulonephritis: role of cellular immunity. *Kidney Int* 1997; 51: 646-652.

11. van Vliet E, Uhrberg M, Stein C, Gleichmann E. MHC control of IL-4-dependent enhancement of B cell Ia expression and Ig class switching in mice treated with mercuric chloride. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 101: 392-401.
12. Kitching AR, Tipping PG, Kurimoto M, Holdsworth SR. IL-18 has IL-12-independent effects in delayed-type hypersensitivity: studies in cell-mediated crescentic glomerulonephritis. *J Immunol* 2000; 165: 4649-4657.
13. Kitching AR, Holdsworth SR, Tipping PG. IFN-gamma mediates crescent formation and cell-mediated immune injury in murine glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 752-759.
14. Timoshanko JR, Sedgwick JD, Holdsworth SR, Tipping PG. Intrinsic renal cells are the major source of tumor necrosis factor contributing to renal injury in murine crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1785-1793.
15. Kitching AR, Tipping PG, Holdsworth SR. IL-12 directs severe renal injury, crescent formation and Th1 responses in murine glomerulonephritis. *Eur J Immunol* 1999; 29: 1-10.
16. Kohno K, Kataoka J, Ohtsuki T, et al. IFN-gamma-inducing factor (IGIF) is a costimulatory factor on the activation of Th1 but not Th2 cells and exerts its effect independently of IL-12. *J Immunol* 1997; 158: 1541-1550.
17. Kitching AR, Tipping PG, Mutch DA, et al. Interleukin-4 deficiency enhances Th1 responses and crescentic glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 1998; 53: 112-118.
18. Kitching AR, Tipping PG, Timoshanka JR, et al. Endogenous interleukin-10 regulates Th1 responses that induce crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2005; 57: 518-525.
19. Tipping PG, Kitching AR, Huang XR, et al. Immune modulation with interleukin-4 and interleukin-10 prevents crescent formation and glomerular injury in experimental glomerulonephritis. *Eur J Immunol* 1997; 27: 530-537.

20. Singh RR, Saxena V, Zang S, et al. Differential contribution of IL-4 and STAT-6 vs STAT-4 to the development of lupus nephritis. *J Immunol* 2003; 170: 4818-4825.
21. Yoh K, Shibuya K, Morito N, et al. Transgenic overexpression of GATA-3 in T-lymphocytes improves autoimmune glomerulonephritis in mice with a BXSB/MpJ-Yaa genetic background. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2494-2502.
22. Kim YS, Zheng S, Yang SH, et al. Differential expression of various cytokine and chemokine genes between proliferative and non-proliferative glomerulonephritides. *Clin Nephrol* 2001; 56: 199-206.
23. Furuichi K, Wada T, Sakai N, et al. Distinct expression of CCR1 and CCR5 in glomerular and interstitial lesions of human glomerular diseases. *Am J Nephrol* 2000; 20: 291-299.
24. Cairns LS, Phelps RG, Bowie L, et al. The fine specificity and cytokine profile of T-helper cells responsive to the alpha3 chain of type IV collagen in Goodpasture's disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2801-2812.
25. Masutani K, Tokumoto M, Nakashima H, et al. Strong polarization toward Th1 immune response in ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2003; 59: 395-405.
26. Ludviksson BR, Sneller MC, Chua KS, et al. Active Wegener's granulomatosis is associated with HLA-DR⁺ CD4⁺ T cells exhibiting an unbalanced Th1-type T cell cytokine pattern: reversal with IL-10. *J Immunol* 1998; 160: 3602-3609.
27. Muller A, Trabandt A, Gloeckner-Hofmann K, et al. Localized Wegener's granulomatosis. Predominance of CD 26 and IFN-gamma expression. *J Pathol* 2000; 192: 113-120.
28. Balding CE, Howie AJ, Drake-Lee AB, Savage CO. Th2 dominance in nasal mucosa in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 332-339.
29. Masutani K, Akahoshi M, Tsuruya K, et al. Predominance of Th1 immune response in diffuse proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 42-49.

30. Chan RW, Tam LS, Li EK, et al. Inflammatory cytokine gene expression in the urinary sediment of patients with lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1326-1331.
31. Hirayama K, Ebihara I, Yamamoto S, et al. Predominance of type-2 immune response in idiopathic membranous nephropathy: cytoplasmic cytokine analysis. *Nephron* 2002; 91: 255-261.
32. Masutani K, Taniguchi M, Nakashima H, et al. Up-regulated interleukin-4 production by peripheral T-helper cells in idiopathic membranous nephropathy. *Nephron Dial Transplant* 2004; 19: 580-586.
33. Fox RJ, Ransohoff RM. New directions in MS therapeutics: vehicles of hope. *Trends Immunol* 2004; 25: 632-636.
34. Criscione LG, St Claire EW. Tumor necrosis factor-alpha antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 204-211.
35. Feldmann M, Pusey CD. Is there a role for TNF-alpha in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis? Lessons from other chronic inflammatory diseases. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1243-1252.
36. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 717-721.
37. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standart therapy for Wegener's granulomatosis. *N Eng J Med* 2005; 352: 351-361.
38. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008; 112: 1557-1569.
39. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-2357.
40. Kurts C. Th17 cells: a third subset of CD4⁺ T effector cells involved in organ-specific autoimmunity. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 816-819.

41. Palmer MT, Weaver CT. Autoimmunity: increasing suspects in the CD4⁺ T cell lineup. *Nat Immunol* 2010; 11: 36-40.
42. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996; 183: 2593-2603.
43. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 556-567.
44. Puel A, Doffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med* 2010; 207:291-297.
45. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009; 361: 888-898.
46. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003; 421: 744-748.
47. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003; 198: 1951-1957.
48. Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006; 177: 566-573.
49. Van Kooten C, Boonstra JG, Paape ME, et al. Interleukin-17 activates human renal epithelial cells in vitro and is expressed during renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1526-1534.
50. Dong X, Bachman LA, Miller MN, et al. Dendritic cells facilitate accumulation of IL-17 T cells in the kidney following acute renal obstruction. *Kidney Int* 2008; 74: 1294-1309.

51. Paust HJ, Turner JE, Steinmetz OM, et al. The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 969-979.
52. Ooi JD, Phoon RK, Holdsworth SR, et al. IL-23, not IL-12, directs autoimmunity to the Goodpasture antigen. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 980-989.
53. Phoon RK, Kitching AR, Odobasic D, et al. T-bet deficiency attenuates renal injury in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 477-485.
54. Steinmetz OM, Turner JE, Paust HJ, et al. CXCR3 mediates renal Th1 and Th17 immune response in murine lupus nephritis. *J Immunol* 2009; 183: 4693-4704.
55. Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, et al. CCR6 recruits regulatory T cells and Th17 cells to the kidney in glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* Mar 18 2010. (E-pub).
56. Crispin JC, Oukka M, Bayliss G, et al. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol* 2008; 181: 8761-8766.
57. Zhao XF, Pan HF, Yuan H, et al. Increased serum interleukin 17 in patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep* 2010; 37: 81-85.
58. Wang Y, Ito S, Chino Y, et al. Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2010; 159: 1-10.
59. Nogueira E, Hamour S, Sawant D, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* Jan 25 2010. (E-pub).
60. Kitching AR, Turner AL, Semple T, et al. Experimental autoimmune anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: a protective role for IFN-gamma. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1764-1774.

61. Ooi JD, Phoon RK, Holdsworth SR, Kitching AR. IL-23, not IL-12, directs autoimmunity to the Goodpasture antigen. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 980-989.
62. Ooi JD, Kitching AR, Holdsworth SR. Review: T helper 17 cells: Their role in glomerulonephritis. *Nephrology* 2010; 15: 513-521.
63. Abdulahad WH, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG. Skewed distribution of Th17 lymphocytes in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2196-2205.
64. Saito H, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Oshikata C, Akiyama K. Cytokine production profile of CD4⁺ T cells from patients with active Churg-Strauss syndrome tends toward Th17. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149 (Suppl 1): 61-65.
65. Abdulahad WH, Lamphrecht P, Kallenberg CH. T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 236.
66. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Increased urinary excretion of interleukin-17 in nephrotic patients. *Nephron* 2002; 91: 243-249.
67. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Interleukin-17 stimulates the release of pro-inflammatory cytokines by blood monocytes in patients with IgA nephropathy. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 164-171.
68. Malley R, Srivastava A, Lipsitch M, et al. Antibody-independent, interleukin-17A-mediated, cross-serotype immunity to pneumococci in mice immunized intranasally with the cell wall polysaccharide. *Infect Immun* 2006; 74: 2187-2195.
69. Dummer CD, Carpio VN, Gonçalves LF, Manfro RC, Veronese FV. FOXP3⁺ regulatory T cells: From suppression of rejection to induction of renal allograft tolerance. *Transpl Immunol* 2012; 26: 1-10.
70. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺ CD4⁻ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int Immunol* 1998; 10: 1969-1980.

71. López -Hoyos M, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, Marin MJ, González-Martin V, Arias M. Regulatory T cells in renal transplantation and modulation by immunosuppression. *Transplantation* 2009; 88: S31-39.
72. Fontenot J, Rudensky A. A well-adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol* 2005; 6: 331-337.
73. Fehévari Z, Sakaguchi S. Development and function of CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells. *Curr Opin Immunol* 2004; 165: 203-208.
74. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfin, results in fatal lymphoproliferative disorder of the scurry mouse. *Nat Genet* 2001; 27: 68-73.
75. Bennet CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27: 68-73.
76. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr* 1982; 100: 731-737.
77. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 430-435.
78. Zheng SG, Wang JH, Grefly JD, Soucier H, Horwitz DA. Natural and induced CD4⁺ CD25⁺ cells educate CD4⁺ CD25⁻ cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF- β , and IL-10. *J Immunol* 2004; 172: 5213-5221.
79. Curotto de Lafaille JJ. Natural and adaptive Foxp3⁺ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity* 2009; 30: 626-635.
80. Shewach EM. Certified professionals: CD4(+) CD25(+) suppressor T cells. *J Exp Med* 2001; 193: 41-46.

81. Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, Saakaguchi S, Noelle RJ. Cutting edge: contact mediated suppression by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells involves a granzyme-B dependent, perforin-independent mechanism. *J Immunol* 2005; 174: 1783-1786.
82. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 14: 85-89.
83. Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T (H) 17 cell differentiation by antagonizing ROR gamma T function. *Nature* 2008; 453: 236-240.
84. Wolf D, Hochegger K, Wolf AM, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells inhibit experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1360-1370.
85. Lin FJ, Jiang GR, Shan JP, Zhu C, Zou J, Wu XR. Imbalance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72: 221-229.
86. Edelbauer M, Kshirsagar S, Riedl M, et al. Activity of childhood lupus nephritis is linked to altered T cell and cytokine homeostasis. *J Clin Immunol* 2012; 32: 477-487.
87. Xing Q, Wang B, Su H, Cui J, Li J. Elevated Th17 cells are accompanied by FoxP3⁺ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 949-958.
88. Paust HJ, Ostmann A, Erhardt A, et al. Regulatory T cells control the Th1 immune response in murine crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2011; 80: 154-164.
89. Miyasato K, Takabatake Y, Kaimori J, et al. CD28 superagonist-induced regulatory T cell expansion ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis in rats. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 50-57.
90. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 643-650.

91. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 196-200.
92. Gardner-Medwin JM, Dolezavola P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197-1202.
93. Habib R, Cameron JS. Schoenlein-Henoch purpura. In: *The Kidney: Rheumatic Disease*, Bacon PA, Hadler MN (eds.). London: Butterworth Scientific, 1982.
94. Rieu P, Noel LH. Henoch-Schoenlein nephritis in children and adults. *Ann Med Intern* 1999; 150: 151-158.
95. Coppo R, Amore A, Gianoglio B. Clinical features of Henoch-Schoenlein purpura. *Ann Med Intern* 1999; 150: 143-150.
96. Habib R, Levy M. Les néphropathies du purpura rhumatoide chez l'enfant. Etude clinique et anatomique de 60 observations. *Arch Fr Pediatr* 1972; 29: 305-324.
97. Davin JC, Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001; 59: 823-834.
98. Emancipator SN. IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. In: *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds.). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
99. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936-941.
100. Coppo R, Amore A, Gianoglio B. Clinical features of Henoch-Schoenlein purpura. *Ann Med Intern* 1999; 150: 143-150.
101. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 395-409.

102. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L. For the Italian Group of Renal Immunopathology. Long-term prognosis of Henoch-Schoenlein nephritis in adults and in children. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2277-2283.
103. Yoshikawa N. Henoch-Schoenlein purpura. In: *Immunologic Renal Diseases*, Neilson EG, Couser WG (eds.). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp. 1119-1131.
104. Coppo R, Amore A. Henoch-Schoenlein purpura. In: *Pediatric Nephrology* (6th edition), Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, 2009; 1111-1126.
105. Meadow SR, Glasgow EF, White RHR. Schoenlein-Henoch nephritis. *QJM* 1972; 41: 241-258.
106. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schoenlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1114-1121.
107. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, et al. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 293-297.
108. Farine M, Poucell S, Geary DL, et al. Prognostic significance of urinary findings and renal biopsies in children with Henoch-Schoenlein nephritis. *Clin Pediatr* 1986; 25: 257-259.
109. Ha TS, Lee JS. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr* 2007; 96: 552-555.
110. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 395-409.
111. Siomou E, Serbis A, Salakos C, et al. Masked severe stenosing ureteritis: a rare complication of Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 821-825.

112. De Mattia D, Penza R, Giordano P, et al. Von Willebrand factor XIII in children with Henoch-Schoenlein purpura. *Pediatric Nephrol* 1995; 9: 603-605.
113. Prenzel F, Pfaffle R, Thiele F, Schuster V, et al. Decreased factor XIII activity during severe Henoch-Schoenlein purpura: does it play a role? *Klin Padiatr* 2006; 218: 174-176.
114. Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG, et al. Secondary glomerular disease. In: *The kidney* (4th ed.), Brenner BM, Rector FC Jr (eds.). Philadelphia: WB Saunders, 1991, pp. 1280-302.
115. Silva FG. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein syndrome. In: *Heptinstall's Pathology of the Kidney* (15th ed.), Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds.). Philadelphia: Lippincott Raven, 1998, pp. 479-540.
116. Kawasaki Y, Suzuki H. Henoch-Schönlein Nephritis. In: *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Geary DF, Schaefer F (eds.). Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; 343-351.
117. Counahan R, Winterborn MH, White RHR, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *BMJ* 1977; 2: 11-18.
118. Farine M, Poucell S, Geary DL, et al. Prognostic significance of urinary findings and renal biopsies in children with Henoch-Schönlein nephritis. *Clin Padiatr* 1986; 25: 257-259.
119. Niaudet P, Habib R. Schoenlein-Henoch purpura nephritis: prognostic factors and therapy. *Ann Med Intern* 1994; 145: 577-580.
120. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, et al. Henoch-Schönlein purpura in adult and children: renal features and prognostic factors. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2277-2283.
121. Yoshiara S, Yoshikawa N, Matsuo T. Immunoelectron microscopic study of childhood IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Virchows Arch A* 1987; 412: 95-102.

122. Urizar EE, Singh JK, Muhammad T, et al. Henoch-Schönlein anaphylactoid purpura nephropathy: electron microscopic lesions mimicking acute poststreptococcal nephritis. *Hum Pathol* 1978; 9: 223-228.
123. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76: 534-545.
124. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; 76: 546-556.
125. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, et al. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 783-792.
126. Le W, Zeng CH, Liu Z, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy for pediatric patients from China. *BMC Nephrol* 2012; 13: 158.
127. Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 19-26.
128. Jones CL, Powell HR, Kincaid-Smith P, Robertson DM. Polymeric IgA and immune complex concentrations in IgA-related renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 323-331.
129. Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, Feehally J. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schoenlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 930-934.
130. Lin SC, Tsai MJ, Huang MT, Wu KH, Wang LH, Chiang BL. Immunological studies of children with anaphylactoid purpura. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1998; 39: 247-252.
131. deAlmeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 259-266.
132. Zickerman AM, Allen AC, Talwar V, et al. IgA myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura with nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: E19.

133. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest* 2008; 118: 629-639.
134. Inoue T, Sugiyama H, Kikumoto Y, et al. Downregulation of the beta1, 3 galactosyltransferase gene in tonsillar B lymphocytes and aberrant lectin bindings to tonsillar IgA as a pathogenesis of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 120-124.
135. Li GS, Zhang H, Lv JC, et al. Variants of C1GALT1 gene are associated with the genetic susceptibility to IgA nephropathy. *Kidney Int* 2007; 71: 448-453.
136. Yamada K, Kobayashi N, Ikeda T, et al. Down-regulation of core 1 {beta}1,3 galactosyltransferase and Cosmc by Th2 cytokine alters O-glycosylation of IgA1. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3890-3897.
137. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2012; 81: 833-843.
138. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, et al. Evidence for involvement of IgA1 hinge glycopeptide in the IgA1-IgA1 interaction in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 915-919.
139. Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009; 119: 1668-1677.
140. Tomana M, Matousovic K, Julian BA, et al. Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. *Kidney Int* 1997; 52: 509-516.
141. Feehally J, Farrall M, Boland A, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1791-1797.
142. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet* 2011; 43: 321-327.
143. Leung JC, Chan LY, Tang SC, Tam PC, Fenn J, Lai KN. Glycosylation profile of differently charged IgA1 and their binding characteristics to cultured

- mesangial cells in IgA nephropathy. *Nephron Exp Nephrol* 2007; 107: e107-e118.
144. Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB, et al. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 134-138.
 145. Mestecky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA, Moldoveanu Z, Julian BA, Jackson S. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 172-182.
 146. Kauffmann RH, Van Es LA, Daha MR. The specific detection of IgA in immune complexes. *J Immunol Methods* 1981; 40:117-129.
 147. Cederholm B, Linne T, Wieslander J, Bygren P, Heinegård D. Fibronectin immunoglobulin complexes in the early course of IgA and Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 200-204.
 148. Tomino Y, Endoh M, Suga T, et al. Prevalence of IgA1 deposits in Henoch-Schoenlein purpura (HSP) nephritis. *Tokai J Exp Clin Med* 1982; 7: 527-532.
 149. Lai KN, To WY, Li PK, Leung JC. Increased binding of polymeric lambda-IgA to cultured human mesangial cells in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1996; 49: 839-845.
 150. Emancipator SN. Primary and secondary forms of IgA nephritis and Schönlein-Henoch syndrome. In: *Pathology of the Kidney*, Heptinstall RH (ed.). Toronto London: Little, Brown, 1993; pp. 389-476.
 151. Motoyama O, Iitaka K. Henoch-Schönlein purpura with hypocomplementemia in children. *Pediatr Int* 2005; 47: 39-42.
 152. Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 648- 657.
 153. Endo M, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Fujita T. Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of

- complement activation in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1984-1990.
154. Matsuda M, Shikata K, Wada J, et al. Deposition of mannan binding protein and mannan binding protein-mediated complement activation in the glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron* 1998; 80: 408-313.
 155. Bussolati B, Peri G, Salvidio G, Verzola D, Mantovani A, Camussi G. The long pentraxin PTX3 is synthesized in IgA glomerulonephritis and activates mesangial cells. *J Immunol* 2003; 170: 1466-1472.
 156. Namgoong MK, Lim BK, Kim JS. Eosinophil cationic protein in Henoch-Schönlein purpura and IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 703-706.
 157. Del Vecchio, Penza R, Altomare M, et al. Cytokine pattern and endothelium damage markers in Henoch-Schönlein purpura. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2008; 30: 623-629.
 158. Tsuraga K, Watanabe S, Oki E, et al. Imbalance towards Th1 pathway predominance in purpura nephritis with proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 2253-2258.
 159. Davin JC, Pierard G, Dechenne C, et al. Possible pathogenic role of IgE in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 169-171.
 160. Li YY, Li CR, Wang GB, Yang J, Zu Y. Investigation of the change in CD4(+) T cell subset in children with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int* 2012; 32: 3785-3792.
 161. Jen HY, Chuang YH, Lin SC, Chiang BL, Yang YH. Increased serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 862-868.
 162. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 366-370.

163. Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki H. Possible pathogenic role of interleukin-5 and eosino cationic protein in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Int* 2005; 47: 512-517.
164. Kawasaki Y, Imaizumi T, Matsuura H, Ohara S, Takano K, Suyama K, et al. Renal expression of alpha-smooth muscle actin and C-Met in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 913-919.
165. Sunderkötter C, Bonsmann G, Sindrilaru A, Luger T. Management of leukocytoclastic vasculitis. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 193-206.
166. Maguiness S, Balma-Mena A, Pope E, Weinstein M. Bullous Henoch-Schönlein purpura in children: a report of 6 cases and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 2010; 49: 1033-1037.
167. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006; 149: 241-247.
168. Rosenblum ND, Winter HS. Steroid effects on the course of abdominal pain in children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics* 1987; 79: 1018-1021.
169. Reinehr T, Bürk G, Andler W. Does steroid treatment of abdominal pain prevent renal involvement in Henoch-Schönlein purpura? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 323-324.
170. Lamireau T, Rebouissoux L, Hehunstre JP. Intravenous immunoglobulin therapy for severe digestive manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1081-1082.
171. Wang L, Huang FC, Ko SF, Cheng MT. Successful treatment of mesenteric vasculitis caused by Henoch-Schönlein purpura with methylprednisolone pulse therapy. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 140-142.
172. Wortmann SB, Fiselier TJ, Van De Kar NC, et al. Refractory severe intestinal vasculitis due to Henoch-Schönlein purpura: successful treatment with plasmapheresis. *Acta Paediatr* 2006; 95: 622-623.

173. Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. Chapter 11. *Kidney International Supplements* 2012; 2: 218-220.
174. Shin JI, Park JM, Shin YH, et al. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 56-60.
175. Edstrom Halling S, Soderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1101-1108.
176. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992; 339: 280-282.
177. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90: 916-920.
178. Buchanec J, Galanda V, Belakova S, Minarik M, Zibolen M. Incidence of renal complications in Henoch-Schönlein purpura syndrome in dependence of an early administration of steroids. *Int Urol Nephrol* 1988; 20: 409-412.
179. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 140-144.
180. Saulsbury FT. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 69-71.
181. Bayrakci US, Topaloglu R, Soylemezoglu O, et al. Effect of early corticosteroid therapy on development of Henoch-Schönlein nephritis. *J Nephrol* 2007; 20: 406-409.
182. Huber AM, King J, McLaine P, Klassen T, Pothos M. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein purpura. *BMC Med* 2004; 2: 7.
183. Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS, et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009; 94: 132-137.

184. Dixit MP, Dixit NM, Scott K. Managing Henoch-Schönlein purpura in children with fish oil and ACE inhibitor therapy. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 381-386.
185. Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatrics* 2003; 111: 785-789.
186. Fuentes Y, Valverde S, Valesquez-Jones L, et al. Comparison of azathioprine vs mofetil mycophenolate for Henoch-Schönlein nephritis treatment (abstract). *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1802.
187. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schönlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin Nephrol* 1998; 49: 9-14.
188. Iijima K, Ito-Kariya S, Nakamura H, Yoshikawa N. Multiple combined therapy for severe Henoch-Schoenlein nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 244-248.
189. Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE, Kershaw DB, Sedman A. Treatment of Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. *Am J Nephrol* 2001; 21: 128-133.
190. Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schoenlein nephritis: a clinical and histopathological study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 858-864.
191. Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Nuutinen M. Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch-Schönlein glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1138-1142.
192. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1901-1911.
193. Shin JI, Park JM, Shin YH, et al. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in children? *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1087-1092.

194. Filler G, Hansen M, LeBlanc C, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 445-449.
195. Kawasaki Y, Suyama K, Hashimoto K, Hosoya M. Methylprednisolone pulse plus mizoribine in children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 529-535.
196. Hattori M, Ito K, Konomoto T, Kawaguchi H, Yoshioka T, Khono M. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Schoenlein-Henoch purpura nephritis in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 427-433.
197. Kawasaki Y, Suzuki J, Murai M, Takahashi A, Isome M, Nozawa R, et al. Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch-Schoenlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 920-923.
198. Heldrich FJ, Minkin S, Gatlula CI. Intravenous immunoglobulin in Henoch-Schoenlein purpura: a case study. *Md Med J* 1993; 42: 577-579.
199. Kawasaki Y, Suyama K, Matsumoto A, et al. Efficacy of tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy for a child with Henoch-Schoenlein purpura nephritis. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211: 291-295.
200. Meulders Q, Pirson Y, Cosyns JP, Squifflet JP, de Strihou C. Course of Henoch-Schoenlein nephritis after renal transplantation: report on ten patients and review of the literature. *Transplantation* 1994; 58: 1179-1186.
201. Ozaltin F, Besbas N, Iskit AB, et al. Role of CXCR1 (CKR-1) in inflammation of experimental mesangioproliferative glomerulonephritis. *Ren Fail* 2013; Jan 22 (Epub ahead of print).
202. Ozen S, Bakkaloğlu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 196-200.
203. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Ozen S, et al. Henoch-Schönlein Nephritis: A Nationwide Study. *Nephron Clin Practice* 2009; 112: c199-c204.
204. Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu SA, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1087-1092.

205. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197-1202.
206. Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Pereira RR, Davin JC. Henoch Schönlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1648-1650.
207. Kawasaki Y, Suyama K, Yugeta E, et al. The incidence and severity of Henoch-Schönlein purpura nephritis over a 22-year period in Fukushima Prefecture, Japan. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 1023-1029.
208. Lai KN, Leung JC, Li PK, Lui SF. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 240-245.
209. Holdsworth SR, Kitching AR, Tipping PG. Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999; 55: 1198-1216.
210. Huang DL, Xu ZC, Dang XQ, et al. Relationship between renal Th1/Th2 ratio and renal microvascular injury in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2011; 13: 273-277.
211. Ballardie FW, Gordon MT, Sharpe PT, Darvill AM, Cheng H. Intrarenal cytokine mRNA expression and location in normal and IgA nephropathy tissue: TGF alpha, TGF beta, IGF 1, IL-4 and IL-6. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1545-1552.
212. Ichinose H, Miyazaki M, Koji T, et al. Detection of cytokine mRNA-expressing cells in peripheral blood of patients with IgA nephropathy using non-radioactive in situ hybridization. *Clin Exp Immunol* 1996; 103: 125-132.
213. Yano N, Endoh M, Nomoto Y, Sakai H, Fadden K, Rifai A. Phenotypic characterization of cytokine expression in patients with IgA nephropathy. *J Clin Immunol* 1997; 17: 396-403.
214. Lai KN, Ho RT, Lai CK, Chan CH, Li PK. Increase of both circulating Th1 and Th2 T lymphocyte subsets in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 116-121.

215. Gan PY, Steinmetz OM, Tan DS, et al. Th17 cells promote autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 925-931.
216. Summers SA, Steinmetz OM, Li M, et al. Th1 and Th17 cells induce proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2518-2524.
217. Tulone C, Giorgini A, Freeley S, Coughlan A, Robson MG. Transferred antigen-specific Th17 but not Th1 cells induce crescentic glomerulonephritis in mice. *Am J Pathol* 2011; 179: 2683-2690.
218. Okada H, Inoue T, Hashimoto K, Suzuki H, Matsushita S. D1-like receptor antagonist inhibits IL-17 expression and attenuates crescent formation in nephrotoxic serum nephritis. *Am J Nephrol* 2009; 30: 274-279.
219. Wang Q, Ren SH, Dong W, Fang J. Effects of transcription factor T-bet, GATA-3, FoxP3 and CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in pathogenesis of child Henoch-Schonlein purpura. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2012; 20: 133-136.
220. Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 138-145.
221. Besbas N, Saatci U, Ruacan S, et al. The role of cytokines in Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 456-460.
222. Chen T, Guo ZP, Li MM, et al. Tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), an important mediator of endothelial inflammation, is associated with the pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 64-71.
223. Kawana S, Shen GH, Kobayashi Y, Nishiyama S. Membrane attack complex of complement in Henoch-Schönlein purpura skin and nephritis. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 183-187.
224. Meghan EF, Falk RJ. IL-17A in Experimental Glomerulonephritis: Where Does It Come From? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 885-893.

225. Mathur AN, Chang HC, Zisoulis DG, et al. T-bet is a critical determinant in the instability of the IL-17-secreting T-helper phenotype. *Blood* 2006; 108: 1595-1601.
226. Coomes SM, Pelly VS, Wilson MS. Plasticity within the $\alpha\beta$ +CD4+ T-cell lineage: when, how and what for? *Open Biol* 2013; 3: 120157.
227. Panzer M, Sitte S, Wirth S, Drexler I, Sparwasser T, Voehringer D. Rapid in vivo conversion of effector T cells into Th2 cells during helminth infection. *J Immunol* 2012; 188: 615-623.
228. Hegazy AN, Peine M, Helmstetter C, et al. Interferons direct Th2 cell reprogramming to generate a stable GATA-3⁺ Tbet⁺ cell subset with combined Th2 and Th1 cell functions. *Immunity* 2010; 32: 116-128.
229. Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, et al. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008; 9: 1341-1346.
230. Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, et al. IL-4 inhibits TGF- β -induced Foxp3⁺ T cells and, together with TGF- β , generates IL-9⁺ IL-10⁺ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 1347-1355.
231. Nurieva RI, Podd A, Chen Y, et al. STAT5 protein negatively regulates T follicular helper (Tfh) cell generation and function. *J Biol Chem* 2012; 287: 11234-11239.
232. Steinman L. Mixed results with modulation of TH-17 cells in human autoimmune diseases. *Nat Immunol* 2010; 11: 41-44.
233. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362: 118-128.

EKLER

EK 1. Henoch-Schönlein nefriti hastalarının histopatolojik sonuçları.

No	İsim-Soyisim/ Dosya No ¹	ISKDC "Grade"	Kresent Yüzdesi (%)	Oxford Sınıflaması	İFN-gamma GY ²	İFN-gamma GŞ ³	İFN-gamma TY ⁴	İFN-gamma TŞ ⁵	İL-4 GY	İL-4 GŞ	İL-4 TY	İL-4 TŞ	İL-17 GY	İL-17 GŞ	İL-17 TY	İL-17 TŞ	FOXP3 Glomerül (hücre/ μm^2)	FOXP3 Tübul (hücre/ μm^2)	FOXP3 İnterstisyum (hücre/ μm^2)
1	İsmail Aslıhan/2478122	3a	21,4	M1 E1 S0 T0	2	2	4	2	3	2	4	3	3	2	4	2	,28085	,0	,28085
2	İbrahim Arslan/2614694	3a	40	M1 E0 S1 T1	0	0	3	2	2	1	4	2	3	2	4	3	,0	,0	3,31504
3	Mine Telek/2618315	5b	82,3	M1 E1 S1 T0	3	2	4	2	0	0	4	3	4	2	4	2	,0	,0	2,28358
4	Furkan Karaca/2625870	2b	0	M1 E1 S0 T0	2	1	3	2	0	0	4	3	2	1	4	2	,0	,0	,0
5	Bahadır Bastem/PB-794/795-03	2a	0	M1 E1 S1 T1	2	2	4	3	0	0	4	2	3	2	4	2	,0	,0	15,86859
6	Nihat Akalp/G102145	3a	6,6	M1 E0 S0 T0	2	1	4	2	0	0	4	2	2	1	4	2	,0	,0	1,80406
7	Murat Dönmez/2632444	2	0	M1 E1 S1 T0	3	2	4	3	0	0	4	2	2	2	4	3	,0	,0	,0
8	Eyüp Aslan/PB-1751/1752-03	3a	5,0	M1 E1 S0 T0	2	3	4	3	0	0	4	3	2	1	4	2	,0	,0	,40171
9	Onay Sözdar/1813388	3a	13,8	M1 E1 S0 T0	3	2	4	2	0	0	4	3	2	1	4	2	0	0	0
10	Cansu Yalnız/2645561	2a	0	M1 E0 S0 T0	0	0	3	1	0	0	4	3	3	1	4	3	,0	,0	,0
11	Hüseyin Erulu/PB-1269/1270-04	3b	33,3	M1 E1 S0 T0	3	2	4	2	1	1	4	3	4	2	4	2	,0	,0	,0
12	İrem Görgün/2675985	3a	20	M1 E1 S1 T0	3	2	4	3	1	1	4	3	3	2	4	3	,0	,0	1,26627
13	Selin Zorlu/2293609	3a	12,5	M1 E0 S0 T0	2	1	4	3	1	1	4	3	2	1	4	2	,0	,0	,0
14	Büşra Nar/-146153	3a	3,7	M1 E1 S1 T0	3	2	4	3	0	0	4	3	2	1	4	3	,0	,0	5,87628
15	Özge Kum/2812803	3a	7,7	M0 E1 S0 T0	1	1	4	2	0	0	4	2	2	1	4	3	,0	,0	1,66361
16	Rabia Taşçı/3014986	2b	0	M0 E1 S0 T0	1	2	4	3	0	0	4	2	2	1	4	3	,0	,0	1,13286
17	Doğukan Çaykara/3026887	3a	4,3	M1 E0 S1 T0	2	1	4	3	0	0	4	3	2	1	4	2	,0	,0	4,74839
18	Ebru Aslan/3026292	3a	14,3	M1 E1 S0 T0	1	2	4	3	2	2	4	3	2	1	4	2	,0	,0	,0
19	Feyza Yeşilyurt/3031602	2b	0	M0 E1 S0 T0	3	3	4	3	1	1	4	3	2	1	4	2	,0	,0	,0
20	Zeynepnur Kılıç/3043168	3a	10	M1 E1 S0 T1	1	2	4	2	3	1	4	3	3	2	4	2	,0	,0	,0
21	Hasan Alper/3048792	2b	0	M1 E1 S1 T0	1	1	4	3	1	1	4	3	2	2	4	2	,0	9,27534	21,27873
22	Ebrunisa İlçe/2826523	2b	0	M0 E1 S0 T0	1	2	4	2	0	0	4	2	2	1	4	2	,0	,0	,79132

¹Dosya numarası olmayan hastaların Çocuk Patoloji preparat numarası verilmiştir. ²GY; glomerül yaygınlık skoru, ³GŞ; glomerül şiddet skoru, ⁴TY; tübul yaygınlık skoru, ⁵TŞ; tübul şiddet skoru

EK 2. Henoch-Schönlein purpura cilt tutulumu olan hastaların histopatolojik sonuçları.

Hasta No	İsim-Soyisim/Dosya no	İFN-gamma LDY ¹	İFN-gamma LDS ²	İFN-gamma LY ³	İFN-gamma LŞ ⁴	İL-4 LDY	İL-4 LDS	İL-4 LY	İL-4 LŞ	İL-17 LDY	İL-17 LDS	İL-17 LY	İL-17 LŞ	FOXP3 Lezyon dışı alan (hücre/ μm^2)	FOXP3 Lezyon (hücre/ μm^2)
1	Sanay Akbaş/1555	4	3	4	3	0	0	4	3	0	0	2	1	0	,0
2	Metin Özer/1267694	4	3	4	3	0	0	2	2	3	2	4	3	0	,0
3	Kenan Saplıoğlu/2454699	4	3	4	3	0	0	4	2	0	0	3	2	0	1,74995
4	Özlem Açıkbaşgil/2041918	4	3	4	3	0	0	4	3	0	0	3	2	0	3,76912
5	Beytullah Ata/2607999	3	2	3	2	0	0	3	2	0	0	2	2	0	,14998
6	Mert Kılıç/2625595	4	3	4	3	0	0	4	3	0	0	2	2	0	14,08935

¹LDY; lezyon dışı yaygınlık skoru; ²LDS; lezyon dışı şiddet skoru, ³LY; lezyon yaygınlık skoru, ⁴LŞ; lezyon şiddet skoru